

Aus der Kinderklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Leiter: Professor Dr. med. J. Spranger

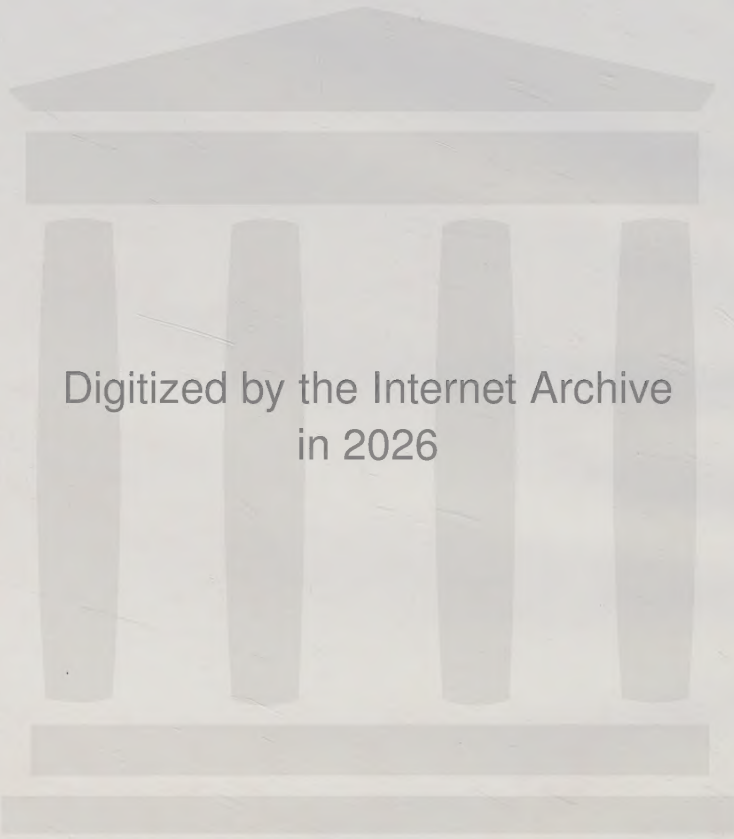
**Untersuchungsbefunde bei Überlebenden nach
kombinierter Therapie maligner Abdominaltumoren
-insbesondere über die Nierenfunktion nach Wilmstumor-
behandlung**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt von
HELGA METZLER
aus Ebersgöns

1980

Mainz 1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546305_0041

Aus der Kinderklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Leiter: Professor Dr. med. J. Spranger

UNTERSUCHUNGSBEFUNDE BEI ÜBERLEBENDEN NACH KOMBINierter
THERAPIE MALIGNER ABDOMINALTUMOREN
-insbesondere über die Nierenfunktion nach Wilmstumor-
behandlung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt von
Helga Metzler
aus Ebersgöns

Mainz 1979



Dekan: Professor Dr. med. H. Leithoff

1. Gutachter: Professor Dr. med. P. Gutjahr

2. Gutachter: Professor Dr. med. P. Emmrich

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Juni 1980

Inhaltsverzeichnis

Seite

1. Einleitung, Problemstellung	1
2. Literaturübersicht	3
2.1. Strahlennephritis	3
2.2. Kompensatorische Hypertrophie	6
2.3. Zweittumoren	7
2.4. Skelettveränderungen	7
3. Patientengut	9
3.1. Therapie der Wilmstumoren	9
3.2. Patienten mit Wilmstumoren, Universitätskinder- klinik Mainz	10
3.3. Patienten der Nachuntersuchung auf Spätzustand nach Therapie	17
3.3.1. Patienten nach Wilmstumoren	17
3.3.2. Patienten nach anderen Abdominaltumoren	17
4. Untersuchungsprogramm	21
5. Ergebnisse	24
5.1. Klinische Befunde	24
5.2. Herz, Kreislauf	26
5.3. Körpergröße, Körpergewicht	26
5.4. Skelettalter	31
5.5. Sitzhöhe	32
5.6. Skelettveränderungen, Weichteilatrophen	35
5.7. Nierenuntersuchungen und Urinuntersuchungen	37
5.7.1. i.v. Urogramm	37
5.7.2. Funktionelle Nierenuntersuchungen	37
5.7.2.1. Kreatininclearance	38
5.7.2.2. ⁵¹ Cr-EDTA-Clearance	39
5.7.2.3. Messung des ERPF	41
5.7.2.4. Ergebnisse der Clearances	46
5.7.2.5. Konzentrationsversuch	51

5.7.3. Urinuntersuchungen 24-und 12-Stunden-	
Sammelurin	52
5.7.3.1. Osmolarität, pH	52
Elektrolyte im Urin	54
Harnpflichtige Substanzen i.U.	55
Glukose, Protein i.U.	56
5.7.3.2. 17-Ketosteroide i.U.	56
5.7.3.3. Aldosteron i.U.	57
5.7.3.4. AS-Screening i.U.	57
5.7.4. Spontanurinuntersuchungen	57
5.8. Blutuntersuchungen	58
5.8.1. BSG	58
5.8.2. BB	58
5.8.3. Elektropherogramm, Gesamteiweiß	60
5.8.4. Cholesterin i.S.	60
5.8.5. Blutgasanalyse nach ASTRUP	60
5.8.6. Elektrolyte i.S.	61
5.8.7. Harnpflichtige Substanzen i.S.	61
5.8.8. Renin i. Pl., Aldosteron i.Pl.	65
5.8.9. Bilirubin i.S., SGOT, SGPT, Gamma-GT (S), alk. Ph.i.S.	66
6. Diskussion	70
7. Zusammenfassung	77
 Anhang: Methoden zur Bestimmung der Osmolarität des Urins, des spezifischen Gewichts des Urins, der harn- pflichtigen Substanzen im Urin, der Elektrolyte im Urin und des Proteins und der Glukose im Urin	 78
Literaturverzeichnis	81

1. Einleitung, Problemstellung

Von 600 Kindern erkrankt eines vor seinem 16. Lebensjahr an einer bösartigen Neubildung. Wilmstumoren (Nephroblastome) stehen unter diesen mit 7 % an vierter Stelle der Häufigkeit (21). Diese, auch Adenomyosarkom der Niere genannten Geschwülste manifestieren sich überwiegend zwischen dem ersten und fünften Lebensjahr (28), zeigen eine leichte Knabenwendigkeit, männlich : weiblich = 1,2 : 1, rechte und linke Niere sind gleich häufig betroffen. Der erste Bericht über die erfolgreiche Operation eines Wilmstumors datiert aus dem Jahre 1887, seit 1914 wurde zusätzlich die Bestrahlung zur Therapie eingesetzt. 1938 stellte LADD (27) zusammen mit 11 eigenen geheilten Patienten der Harvard-Universität 8 weitere geheilte Wilmstumorpatienten der Weltliteratur fest.

Die routinemäßige Anwendung der postoperativen Strahlentherapie resultierte nach 1940 in Heilungsraten von 47 %. Nach der Einführung des Actinomycin D (ACD) und später auch des Vincristin (VCR) in die cytostatische Therapie der Wilmstumoren ließen sich Langzeit- bzw. Dauerheilungen in eindrucksvollem Umfang erzielen. Heute kann mit 70-80 % Dauerheilungen gerechnet werden.

Die steigende Zahl geheilter Patienten läßt angesichts der zur erfolgreichen Behandlung erforderlichen Aggressivität der Therapie die Frage nach möglichen Spätfolgen stärker in den Vordergrund treten.

Aus diesem Grunde wurden die Patienten der Universitätskinderklinik in Mainz, bei denen eine erfolgreiche Wilmstumorbildung durchgeführt worden war, auf mögliche Spätfolgen nach Therapie nachuntersucht. In die Untersuchung wurden einige weitere Patienten eingeschlossen, bei denen nach verschiedenen anderen Abdominaltumoren eine entsprechende Fragestellung gegeben war.

Im Vordergrund stand die Frage nach möglichen Funktionsstörungen an der kontralateralen, d.h. verbliebenen Niere. Alle Patienten wurden einer allgemeinen körperlichen Untersuchung unterzogen; es wurde nach möglichen Störungen im Kreislaufsystem gesucht (z.B. Bluthochdruck, Kreislaufstörungen nach Angiographie von inguinalen Gefäßen aus), sowie nach Beeinträchtigungen am Skelettsystem.

2. Literaturübersicht

Folgezustände nach Tumorbehandlung im Abdominalraum, insbesondere nach Wilmstumorbehandlung

2.1. Strahlennephritis

Zur Nierenfunktion liegen Untersuchungen von MITUS u. Mitarb. (34) sowie von JEREB u. Mitarb. (22) vor.

Die erstere der Untersuchungen bezieht sich auf 108 Patienten, die wegen bösartiger Neubildungen nephrektomiert, bestrahlt und überwiegend chemotherapeutisch behandelt worden waren. Die Überlebenszeit dieser Kinder schwankte zwischen 6 Monaten und 18 Jahren. Neben Nierenszintigramm, Bestimmung von Harnstoff im Serum, Röntgenuntersuchung der Niere (i.v. Urogramm) wurden bakteriologische Urinuntersuchungen, der ADDIS-Count, als Funktionsprobe die Kreatininclearance bestimmt.

Nur in 50 % der Fälle war die Kreatininclearance im Normalbereich. Jedoch ergaben sich keine klinisch manifesten Einschränkungen der Nierenfunktion. MITUS et al. wiesen darauf hin, daß eine vollständige Erhaltung der Nierenfunktion nur dann erwartet werden kann, wenn nicht mehr als 1200 R HD appliziert wurden (34).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen JEREB et al. (22). Sie untersuchten 16 Patienten nach Wilmstumor-Behandlung, und zwar 2-19 Jahre nach Therapie. Die wahrscheinlich an der kontralateralen Niere wirksam gewordene Strahlendosis lag in der Größenordnung zwischen 250 und 1700 R HD; von diesen Patienten hatte keiner eine renale Dysfunktion. Glomeruläre Filtrationsrate (GFR), PAH-Clearance sowie Filtrationsfraktion (FF) betrugen 70-100 % von der gesunder Kinder.

Während in den benannten beiden - bislang übrigens einzigen - vorliegenden Untersuchungen eine klinisch relevante Ein-

schränkung der Nierenfunktion nicht festgestellt wurde, sind kasuistische Mitteilungen über zumeist letale Strahlennephritiden in der Literatur zahlreich. Sie betreffen Erwachsene sowie Kinder aus der Zeit, als ein optimales Vorgehen bei Wilms tumorbehandlung noch nicht in der standardisierten Weise wie heute vorlag.

So berichtet ARNEIL (1) über zwei Kinder, an deren verbliebener Niere nach Nephrektomie der kontralateralen Seite, sowie Chemotherapie mit Actinomycin D und Vincristin 1500 bzw. 2000 R HD appliziert worden waren. Beide Kinder entwickelten eine Strahlennephritis mit Hochdruck, Proteinurie, Hämaturie, Ödembildung, Hepatomegalie, Erhöhung von Harnstoff und Kreatinin im Serum. Die Kreatininclearance war gleichzeitig deutlich erniedrigt. Beide Kinder waren nach Manifestation der Komplikationen im Juni bzw. Dezember 1971 bis zum Zeitpunkt der Publikation 1974 Überlebende (1).

Die Problematik der Strahlennephritis ist schon seit über 60 Jahren Gegenstand zahlreicher Publikationen gewesen. Man wußte aus Tierversuchen, daß die Strahlentherapie im Abdominalraum bzw. an der Niere eine sogenannte Nephritis hervorrufen kann. 1950 berichteten ZUELZER und PALMER über drei Fälle von Strahlennephritis nach Radiotherapie, die innerhalb von 4-9 Wochen nach Bestrahlung zum Tode führten (59).

KUNKLER beschreibt 1952 Nierenversagen nach Strahlentherapie. Hier war eine solche wegen Hodencarcinom mit Metastasen durchgeführt worden. Die Latenzzeit bis zur klinischen Manifestation nach Bestrahlung betrug 6-12 Monate. In KUNKLERS Bericht waren die Veränderungen an der Niere nach Applikation von 2300 R HD in einem Zeitraum von fünf Wochen aufgetreten. Er schlägt vor, zumindest 1/3 des Nierenvolumens außerhalb des Strahlenfeldes zu belassen. (36). Andere Autoren, z. B. CASSADY, halten bei entsprechender Ausdehnung der Wilms tumoren die Bestrahlung des gesamten Abdomens für indiziert. Im allgemeinen wird jedoch empfo-

len, die Restniere bei einer Herddosis von 1200 R HD an auszublenden (4). Von WILLIAMS wurde vorgeschlagen, daß bei Stadium V-Tumoren an der belassenen Niere nicht mehr als 1500 R appliziert werden sollten (56).

Einige Autoren diskutieren die Frage, ob Actinomycin D unter Umständen einen verstärkenden Effekt auf die Strahlennephritis habe bzw. die Toleranzgrenze der Niere herabsetzt. Ein potenzierender Effekt dieses Cytostatikums an anderen Organen ist bekannt.

In dieser Weise äußert sich SAGERMAN 1964 (48); er berichtet über einen vierjährigen Knaben, der nach 2370 R HD und Gaben von ACD und VCR infolge einer Strahlennephritis ad exitum kam. In diesem Zusammenhang ist die Feststellung von D'ANGIO von Bedeutung (5, 6), der ebenso wie BERRY (3) feststellte, daß das ACD die Strahlenwirkung potenziert.

Der Begriff der Strahlennephritis charakterisiert ein komplexes Geschehen; nach LUXTON (30) werden unterschieden: 1. akute Strahlennephritis, 2. chronische Strahlennephritis, 3. benigner Hochdruck, 4. maligner Hochdruck, 5. symptomlose Proteinurie. Seine Einteilung gründet sich auf Beobachtungen von 54 Patienten in 13 Jahren (31). Er vermutete, daß Dosen über 2300 R HD in der Regel Dysfunktionen an der Niere nach sich ziehen. Die morphologischen Veränderungen bei akuten Strahlennephritiden wurde in ultrastrukturellen Untersuchungen von KEANE und Mitarbeitern beschrieben (24). Die entscheidenden Veränderungen sind danach die glomerulären, die Basalmembranen zeigen sich verdickt, ebenso die Intima kleiner Arterien, interstitielle Fibrosierungen bilden sich aus. Solche Veränderungen wurden im übrigen auch schon beobachtet, wenn klinisch keine Funktionsbeeinträchtigungen bestanden. Glomeruläre Läsionen stehen im Vordergrund der allgemein als Strahlennephritis bezeichneten Erkrankung. Dies wurde von ROSEN (45) untermauert, ebenso durch Untersuchungen von RUBENSTONE (47). Möglicherweise werden diese glomerulären Läsionen begün-

stigt durch eine Stoffwechselstörung der Kapillarendothelien (13, 52).

Solche Veränderungen beobachtete DE GOWIN et al. (9) bei Dosen von mehr als 870 R an menschlichen Endothelien.

Daß auch Cytostatika in ähnlicher Weise wirken können, wurde ebenfalls beschrieben (1, 56).

Veränderungen an der Niere nach Bestrahlung, mit Manifestation eines renalen Hochdrucks im Vordergrund, wurden von WILSON (57) beschrieben, und zwar nach Applikation von 3000 R in 35 Tagen. Beide Patienten, die er beschrieb, verstarben an den Folgen des Hochdruckes, die Werte lagen bei 190/115 und 210/130 mm Hg.

Die histologischen Untersuchungen zeigten nekrotische Glomeruli, degenerierte Tubuli sowie fibrinoide Nekrosen. Die Veränderungen wurden auch in Experimenten an Ratten gefunden, nach mittlerer Dauer bis zur Entwicklung des Hochdrucks von 155 bis 230 Tagen, nach Applikation von 1175 R HD.

2.2. Kompensatorische Hypertrophie der Niere

Nach Entfernung einer Niere neigt die verbliebene Niere zur Hypertrophie. Dieses Bestreben zur Kompensation könnte sich eingeschränkt zeigen, wenn eine hohe Streustrahlung auf die verbliebene Niere trifft. LUTTENEGGER und andere untersuchten 21 Kinder nach Wilmstumor, nach 24 Monaten hatte die aus dem Röntgenbild ermittelte Nierengröße um 63 % und nach 48 Monaten um 83 % zugenommen (29).

EISEN (11) stellte fest, daß die Größe der hypertrophierten Niere nach 2 Monaten etwa der nach 6 Monaten entspricht. Er leitete daraus ab, daß die Funktionssteigerung möglicherweise schon nach 6-8 Wochen abgeschlossen ist. EKLÖF und RINGERTZ untersuchten 35 Kinder nach Wilmstumor und 24 mit einer angeborenen Einzelniere. Nach ihren Erhebungen nahm die Größe der Einzelniere in beiden Gruppen über mehr als

2 Jahre zu. Sie fanden aber eine größere Wachstumsgeschwindigkeit der Einzelnieren nach Wilmstumor im Vergleich zur Wachstumsgeschwindigkeit nach angeborener Einzelniere (12).

Andere pathologische Befunde nach erfolgreicher Wilmstumorbehandlung

2.3. Zweittumoren

Individuen, die einmal eine bösartige Erkrankung durchgemacht haben, tragen ein größeres Risiko der Zweiterkrankung als klinisch Gesunde ein Risiko für Ersterkrankungen haben. Dieses spontane Risiko zur Zweiterkrankung wird erhöht nach einer vorausgegangenen aggressiven, insbesondere Radiotherapie. MEADOWS u. Mitarb. stellten 2 und mehr Jahre nach Erkrankung bzw. Behandlung von 168 Patienten mit malignen Tumoren im Kindesalter 3 bösartige und 8 gutartige zweite Tumoren fest, dies entspricht einer Quote von 6,5 % (33). Zwei Drittel der initialen Tumorpatienten waren nicht bestrahlt worden, 3 Tumorträger hatten keine Chemotherapie erhalten.

Nach anderen Autoren wird das Risiko zweiter Tumoren mit rund 5 % angegeben. D'ANGIO et al. untersuchten 102 Langzeitüberlebende nach bösartigen kindlichen Tumoren. Diese Patienten waren auch an einem Zweittumor erkrankt. Die Autoren stellten fest, daß nach Anwendung des ACD das Risiko für einen Zweittumor um den Faktor 7 verringert war. Eine Erklärung für dieses Phänomen existiert nicht (7).

2.4. Skelettveränderungen

Eine Bestrahlung des Nierenbettes läßt eine teilweise Mitbestrahlung des Skeletts nicht vermeiden. Es geht hier insbesondere um Veränderungen der Beckenschaufel, einzelner Wirbelkörper, die Skoliosen an BWS (Brustwirbelsäule) und

LWS (Lendenwirbelsäule) hervorrufen können, Höhen- und Formveränderungen der WK (Wirbelkörper), sowie Rippendeformitäten (29). Diese vielfach untersuchten Spätfolgen erscheinen meist nur relativ diskret und sollen überwiegend ohne Krankheitswert sein. Nach den Untersuchungen am Mainzer Patientengut gilt dies entsprechend, allerdings mit der Einschränkung, daß eine relativ kurze, d.h. bei den meisten Patienten noch nicht 15 Jahre oder mehr andauernde Überlebenszeit vorliegt. Es wird nach mehr als 5 Jahren jedoch nicht mehr mit einer Verstärkung der Skoliosen, die die klinisch bedeutsamsten Veränderungen darstellen, gerechnet (20). Ähnliche Befunde ergeben die Untersuchungen von PROBERT und anderen, PARKER und anderen (42, 39, 35). DAWSON fand eine Altersabhängigkeit der Veränderungen, d.h. stärkere Veränderungen bei jüngeren Patienten nach vergleichbarer Therapie. Die Wirbelsäulenveränderungen gehen häufig mit einer Störung in der Entwicklung der Weichteile, insbesondere des Musculus erector spinae der Bauchdeckenmuskulatur und des subkutanen Fettgewebes einher (8). Ob diese Veränderungen sich gegenseitig beeinflussen, wird diskutiert (20).

Über einen Fall multipler Spätwirkungen berichtet O'MALLEY. Neben Wachstumsveränderungen der Wirbelsäule traten hier Lähmungen infolge Strahlenmyelopathie und eine Strahlennephritis als Spätfolge 20 Jahre nach Strahlentherapie auf (37). Über Lähmungen infolge Strahlenspätbeschädigung wird aber nicht nur bei Kindern berichtet, es gibt auch zahlreiche Fälle von Erwachsenen mit Strahlenmyelopathie. Die Häufigkeit soll bei 1,9 % bei über WS-Felder bestrahlten Patienten liegen (NOETZEL, 36).

3. Patientengut

3.1. Die Therapie der Wilmstumoren⁺

(S. a. Tab. 1-3)

Die Prognose der Wilmstumoren hat sich nach Einführung der routinemäßigen Cytostatika wesentlich verbessern lassen.

Als erste dieser Substanzen kam Actinomycin D, später auch Vincristin zur Anwendung (SUTOW 51).

Ein Ende der Sechziger Jahre in der Bundesrepublik gültiger Therapieplan, nach dem die Mehrzahl der Patienten der Mainzer Kinderklinik behandelt wurden, sah eine präoperative Strahlentherapie mit 2000 R HD bei über einjährigen Kindern vor, 1000 R bei Säuglingen (mit Ausnahme der Neugeborenen), postoperativ wurde die Herddosis im Tumorbereich auf 4000 R aufgefüllt bzw. bei Säuglingen und isoliertem Tumor (Stadium I und II) wurde auf die postoperative Radiotherapie verzichtet. Intraoperativ beginnend, wurden im ersten Jahr alle 8 Wochen, im zweiten postoperativen Jahr alle 12 Wochen, und zwar an fünf aufeinanderfolgenden Tagen, eine Einzeldosis von 15 µg/kg Körpergewicht, pro 5-Tages-Cyclus also 75 µg/kg Körpergewicht gegeben. Vincristin kam hier nur ausnahmsweise zur Anwendung, ebenso Adriamycin, das sich gleich dem Vincaalkaloid in der Behandlung der Wilmstumoren als wirksam erwiesen hat.

Die moderne Therapie der Wilmstumoren orientiert sich grobenteils an den Erkenntnissen, die die NWTs (National Wilms Tumor Study) der USA ergeben hat. Danach sollte eine Strahlendosis von 1800-2400 R bei Kindern unter 18 Monaten möglichst nicht überschritten werden, bei Neugeborenen

⁺ Die Operationen wurden in der Urologischen Universitätsklinik Mainz (Direktor: Prof. Dr. med. R. Hohenfellner) und in der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz (Direktor: Prof. Dr. med. F. Kümmerle), die Bestrahlungen im Institut für Klinische Strahlenkunde (Direktor: Prof. Dr. med. L. Diethelm) durchgeführt.

und Säuglingen insbesondere der Stadien I und II, wenn möglich, auf eine Bestrahlung verzichtet werden.

Die Therapie orientiert sich in modernen Behandlungsplänen wesentlich an den Stadien:

Stadium I: Der Tumor ist beschränkt auf die Niere und ist komplett resezierbar.

Stadium II: Tumor hat die Kapsel durchbrochen, ist aber komplett resezierbar.

Stadium III: Inkomplette Resektion, ohne hämatogene Fernmetastasen.

Stadium IV: Hämatogene Fernmetastasen (Leber, Lunge, Knochen, Gehirn)

Stadium V: Beidseitiger Wilmstumor.

Fünf der Patienten aus der folgenden Behandlungsserie wurden nach einem von der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie erarbeiteten Behandlungsplan therapiert, d.h. zusätzlich zu Actinomycin D¹⁾ wurde Vincristin²⁾ oder Adriamycin³⁾ verabreicht. Es handelte sich in allen Fällen um Stadium III, IV oder V.

3.2. Patienten mit Wilmstumor (Universitätskinderklinik Mainz)

Der erste Wilmstumor im Tumorregister der Universitätskinderklinik datiert vom März 1958.

In den Jahren 1958 bis 1.1.1967 wurden in der Klinik 12 Patienten mit Wilmstumor behandelt: 9 Mädchen und 3 Knaben. 6 mal war die rechte Seite betroffen, 6 mal lag der Tumor linksseitig. Der jüngste Patient war bei Diagnosestellung 5/12, der älteste 5 4/12 Jahre alt, das Durchschnittsalter

1) Actinomycin D (ACD) = Lyovac-Cosmegen^R

2) Vincristin (VCR) = Vincristin^R

3) Adriamycin (AM) = Adriblastin^R

bei Diagnosestellung betrug 1 8/12 Jahre. Die Cytostatikatherapie erfolgte ausschließlich mit Endoxan. Die Tumoren in die heute gültige Stadieneinteilung einzugliedern, war retrospektiv nicht mehr möglich. (S. hierzu Tab. 1).

Nach dem 1.1.1967 (Einführung des ACD in die Tumorthherapie) wurden 31 Patienten behandelt; davon überlebten bis zum 31. 10. 1977 19/24 (= 79 %) länger als zwei Jahre tumorfrei.

Bei 14 Mädchen und 17 Knaben war der Tumor 16 mal rechts und 15 mal links gelegen.

In der Gruppe der 31 nach dem 1. 1. 1967 behandelten Patienten verteilen sich die Stadien wie folgt:

9 mal Stadium I	=	29 %
6 mal Stadium II	=	19 %
10 mal Stadium III	=	32 %
5 mal Stadium IV	=	16 %
1 mal Stadium V	=	3 %

In der Gruppe der 24/31 Überlebenden lag:

9 mal Stadium I	vor	=	37 %
6 mal Stadium II	vor	=	25 %
5 mal Stadium III	vor	=	21 %
3 mal Stadium IV	vor	=	16 %
1 mal Stadium V	vor	=	3 %

Tabelle 1: Wilms Tumoren 1958 - 1. 1. 1967 (UKK Mainz)

Name	Tumor- lokalisa- tion	Geb.Dat. (Mon/Jahr)	Zeitpunkt der Diagno- sestellung (Mon/Jahr)	Alter bei Diagnose (Jahre)	Operation	Radio- therapie (R OD)	Chemo- therapie	Überlebens- zeit (31.10.77) (Jahre)
A. Derzeit überlebende Patienten (31.10.1977)								
1. M.A.	li.	12/60	10/61	10/12	+	3000R	END	16
2. O.K.	re.	6/64	7/65	1 1/12	+	4300R	END	12 3/12
3. H.P.	li.	5/63	10/63	5/12	+	4000R	END	14
4. L.K.	li.	6/57	3/58	9/12	+	3900R	---	19 7/12
B. Verstorbene Patienten								
5. W.B.	re.	10/59	8/60	10/12	+	3000R	END	6/12, + 1/61
6. K.U.	re.	7/59	8/60	1 1/12	+	-----	END	1/12, + 9/60
7. M.P.	li.	10/59	12/60	1 2/12	+	-----	END	1 8/12, + 8/62
8. F.W.	re.	10/56	11/61	5 1/12	+	3000R	END	7/12, + 6/62
9. H.M.	li.	2/62	5/63	1 3/12	+	-----	END	1/12, + 5/63
10. P.R.	li.	5/58	9/63	5 4/12	+	3000R	END	1/12, + 10/63
11. G.B.	re.	4/61	2/64	2 10/12	+	1500R	END	1/12, + 3/64
12. S.B.	re.	5/63	5/64	1	+	-----	END	2/12, + 7/64

Tabelle 2: Patienten mit Wilms tumor (1967-1976), verstorben

Name	Alter bei Diagnose- stellung (Monate)	Stadien	Radiotherapie prä- - postop. (R HD)	Chemotherapie	Todesursache
1. F.H.	36	III	1700-2800	ACE, VCR, END	Lungenmetastasen nach 24, Tod nach 28 Monaten
2. B.S.	42	III	2000-2000	ACD, VCR, END	Lungenmetastasen bei Dia- gnosest., Tod nach 24 Mon.
3. B.R.	39	IV	1200-----	---	Tod nach Probelaparatomie, irreversibler Schock
4. D.T.	50	III	-----4000	ACD, VCR, END	Lungenmetastasen nach 4, Tod nach 12 Monaten infolge pulmonarer Fibrose
5. K.M.	32	III	2000-----	ACD, VCR, END	Tod nach 13 Monaten infolge pulmonarer Fibrose
6. B.M.	70	IV	2100-2000	ACD, VCR, END	Tod 3 Monate nach Diagnose und Thorakotomie wegen Lungenmetastasen
7. S.S.	16	III	1400-2600	ACD, VCR, END, AM	Tod nach Skelettmastasen nach 13 Monaten

Bei 2 Patienten kann der Tod auf postoperative Komplikationen zurückgeführt werden: nach Koagulopathie wegen Pulmonalmetastasen bzw. irreversiblen Schock nach Probelaparatomie bei primär diffus peritoneal ausgesätem Tumor (s. Tabelle 2).

3 Patienten entwickelten unter Krankheitsverlauf Lungenmetastasen und verstarben. Einer dieser Patienten hatte bereits Lungenmetastasen bei Diagnosestellung, eine Patientin verstarb nach diffusen Knochenmetastasen 3 Jahre nach Behandlungsbeginn (s. Tabelle 2).

Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung aller von 1967-1976 behandelten Wilmstumorpatienten betrug 3 4/12 Jahre.

Die 24 Überlebenden sind derzeit (31.10.1977) rezidivfrei:

Überlebende 1967-1976: 24/31, davon überleben:

0- 20 Monate	5 Patienten	
20- 42 Monate	1 Patient	
42-124 Monate	18 Patienten	(s. Tabelle 3)

Tabelle 3: Patienten mit Wilmstumoren, UKK Mainz (1967-76): rezidivfrei überlebende Kinder

Name	Geb.-Dat. (M/J)	Ge- schlecht	Wilms- tumor	Dat.Dx (M/J)	Alter Dx (J)	Radio- therapie prä- -postop. (R HD)	Cyt.	Op (M/J)	ÜZ am 31.10.77 (J)
1. B.O.	4/66	m.	rechts	6/67	1 2/12	-----5000	END	6/67	10 4/12
2. K.G.	4/63	w.	rechts	1/68	4/ 9/12	2500-1500	ACD	2/68	9 9/12
3. S.A.	1/66	m.	rechts	2/68	2 1/12	2000-2000	ACD	2/68	9 8/12
4. E.S.	2/67	w.	links	4/68	1 2/12	1600-3000	ACD	4/68	9 6/12
5. W.U.	5/67	m.	links	5/68	1	1600-2400	ACD	5/68	9 5/12
6. K.R.	12/66	m.	rechts	11/68	1 11/12	-----5000	ACD	12/68	8 11/12
7. F.I.	6/62	w.	rechts	4/70	7 9/12	-----4000	ACD	4/70	7 6/12
8. F.S.	6/69	w.	rechts	10/70	1 4/12	-----2000	ACD	11/70	7
9. K.H.	10/65	w.	links	12/70	5 2/12	2000-2000	ACD	12/70	6 10/12
10. S.R.	8/70	w.	links	8/71	1	-----4000	ACD	8/70	6 2/12
11. D.R.	4/71	m.	rechts	10/71	6/12	1000- 300	ACD	10/71	6
12. H.T.	6/69	m.	rechts	12/71	2 6/12	1300-2700	ACD	12/71	5 10/12
13. R.S.	4/70	m.	rechts	12/71	1 8/12	1000-2000	ACD	1/72	5 10/12
14. K.Ha.	4/71	m.	links	4/72	1 1/12	-----1000	ACD	4/72	5 6/12
15. S.M.	2/68	w.	links	5/72	4 3/12	1800-2200	ACD	5/72	5 5/12
16. K.E.-M.	10/66	w.	links	2/73	6 4/12	-----4000	ACD	2/73	4 8/12
17. S.N.	10/72	m.	links	5/73	7/12	1000-----	ACD	6/73	4 5/12
18. T.J.	11/70	m.	rechts	1/74	3 2/12	1250-2750	ACD VCR AM	2/74	3 9/12
19. E.N.	1/69	w.	links	7/75	6 6/12	-----4000	ACD	7/75	2 3/12

Tabelle 3: Fortsetzung

Name	Geb.-Dat. (M/J)	Ge- schlecht	Wilms- Tumor	Dat. Dx (M/J)	Alter (J)	Dx	Radio- therapie prä- - postop- (R HD)	Cyt.	Op. (M/J)	ÜZ am 31.10.77 (J)
20. M.K.	8/70	m.	links	6/76	5	10/12	1000-2500 Thorax 1500	ACD VCR AM	6/76	1 4/12
21. D.P.	6/70	m.	rechts	7/76	6	1/12	2000-1500	ACD VCR AM	7/76	1 3/12
22. R.J.	7/74	m.	re.u.li. li. ne- phrektomiert	8/76	2	1/12	prä:1400 post: re. 1000 li. 900 re.Lunge 1200 li.Lunge 1200	ACD VCR AM	9/76	1 2/12
23. K.B.	11/70	w.	rechts	9/76	5	10/12	1350-2150 re.Lunge 1200 li.Lunge 1200	ACD VCR AM	10/76	1 1/12
24. L.C.	7/72	m.	links	10/76	4	3/12	-----3500	ACD VCR AM	10/76	1

3.3. Patienten der Nachuntersuchung auf Spätzustand nach Therapie

Wir konnten von September 1976 bis April 1977 31 Patienten, die als Kinder an Wilmstumor oder anderen Abdominaltumoren erkrankt waren und überwiegend durch Nephrektomie und Bestrahlung im Nierenbereich behandelt worden waren, stationär nachuntersuchen.

3.3.1. Patienten nach Wilmstumoren

23 Probanden hatten einen Wilmstumor überlebt, davon 19 mehr als 2 Jahre, einer stammte aus der Gruppe vor 1967. Insgesamt 5 Patienten lehnten eine stationäre Nachuntersuchung ab.

Es wurden 14 Knaben und 9 Mädchen untersucht. 11 mal war die rechte und 12 mal die linke Niere betroffen.

Stadium I	9 mal	(39 %)
Stadium II	5 mal	(22 %)
Stadium III	5 mal	(22 %)
Stadium IV	3 mal	(13 %) und
Stadium V	1 mal	(4 %)

3.3.2. Patienten nach anderen Abdominaltumoren

Die übrigen 8 Patienten waren 4 nach Neuroblastom, je einer nach perirenalem Rhabdomyosarkom, Nebennierenrindenkarzinom, Hypernephrom und beiderseitigem Dysgerminom.

Der Knabe mit Rhabdomyosarkom überlebt weniger als zwei Jahre rezidivfrei, die Patienten nach Nebennierenrindenkarzinom, Hypernephrom sowie nach Dysgerminom mehr als zwei Jahre rezidivfrei.

Von 37 zwischen 1962 und 1976 wegen Neuroblastom behandelten Kindern überlebten am 31.10.1977 elf (± 30 %) rezidivfrei:

6	mehr als 10 Jahre
2	5 - 10 Jahre
1	2 - 5 Jahre
1	1 - 2 Jahre
1	6/12 - 1 Jahr.

Von den Patienten der Nachuntersuchungsreihe waren 3 mehr als 10 Jahre überlebend, einer mehr als 2 Jahre überlebend.

Abbildung 1: Alters- und Geschlechtsverteilung der nach-
untersuchten Patienten

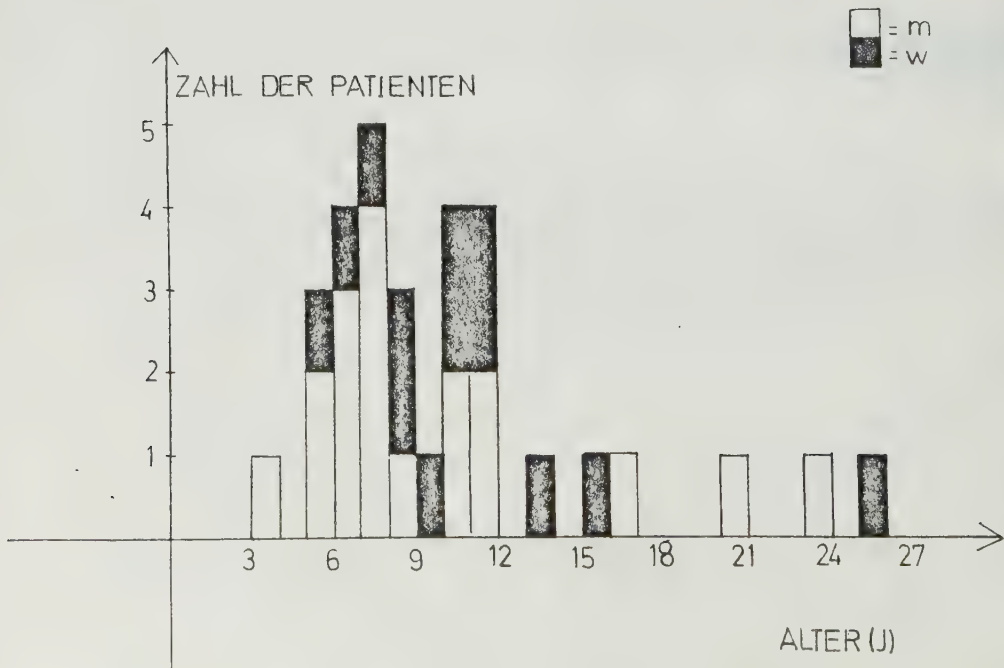


Tabelle 4: "Übersicht" über die Patienten der Nachuntersuchung, nach Überlebenszeit geordnet

Name	Ge- schl.	Geb.- Dat. (M/J)	Tumor	Dat.Dx (M/J)	Alter (J)	Radiotherapie prä- postop. (R HD)	Chemoth.	Üz. am 31.10.77
1. K.K. m.		7/54	Neuroblastom NNM	11/54	4/12	----- 125 R	Urethan	22 11/12
2. N.C. w.		12/51	Dysgerminom re.	9/56	4 9/12	-----	---	21 1/12
3. L.K. m.		6/57	Dysgerminom li.	10/61	9 10/12	-----	END	16
4. G.H. m.		4/61	Wilmstumor li.	3/58	9/12	1100-2800 R	---	19 7/12
5. K.E. w.		4/64	Neuroblastom NNM	11/61	7/12	-----5600 R	END	15 11/12
6. S.A. m.		1/66	Neurobl.Th7-Th12/L1	6/65	1 2/12	-----	---	12 4/12
7. E.S. w.		2/67	Wilmsrumor re.	2/68	2 1/12	2000-2000 R	ACD	9 8/12
8. W.U. m.		5/12	Wilmstumor li.	4/68	1 2/12	1650-2400 R	ACD	9 6/12
9. K.R. m.		12/66	Wilmstumor li.	5/68	1	1600-2400 R	ACD	9 5/12
10. F.I. w.		6/62	Wilmstumor re.	11/68	1 11/12	-----4914 R	ACD	8 11/12
11. F.S. w.		6/69	Wilmstumor re.	4/70	7 9/12	-----4000 R	ACD	7 6/12
12. K.He. w.		10/65	Wilmstumor re.	10/70	1 4/12	2000-2000 R	ACD	7
13. S.R. w.		8/70	Wilmstumor li.	12/70	5 2/12	2000-2000 R	ACD	6 10/12
14. D.R. m.		4/71	Wilmstumor re.	8/71	1	-----4000 R	ACD	6 2/12
15. H.T. m.		6/69	Wilmstumor re.	10/71	6/12	1000- 300 R	ACD	6
16. R.S. m.		4/70	Wilmstumor re.	12/71	2 6/12	2000-2000 R	ACD	5 10/12
17. K.Ha. m.		3/71	Wilmstumor re.	12/71	1 8/12	2000-2000 R	ACD	5 10/12
18. S.M. w.		2/68	Wilmstumor li.	4/72	1 1/12	1350-1000 R	ACD	5 6/12
19. K.E.-M.w.		10/66	Wilmstumor li.	5/72	4 3/12	1800-2200 R	ACD	5 5/12
20. S.N. m.		10/72	Wilmstumor li.	2/73	6 4/12	-----4000 R	ACD	4 8/12
				5/73	7/12	1000- ---- R	ACD	4 5/12

Tabelle 4: Fortsetzung

Name	Ge- schl.	Geb.-Dat. (M/J)	Tumor	Dat.Dx (M/J)	Alter (J)	Dx (J)	Radiotherapie prä- postop. (R HD)	Chemoth.	Üz. am 31.10.77
21. T.J.	m.	11/70	Wilmstumor re.	1/74	3	2/12	1250-2750 R	ACD, VCR, AM	3 9/12
22. H.F.	m.	6/66	Neurobl. Th 12-L2	5/74	7	9/12	-----4000 R	END, VCR, ACD AM	3 5/12
23. W.D.	w.	7/72	NNR-Ca. li.	11/74	2	2/12	1500-----R	---	2 11/12
24. E.N.	w.	1/69	Wilmstumor li.	7/75	6	6/12	-----4000 R	ACD, VCR	2 3/12
25. H.B.	w.	3/67	Hypernephrom li.	9/75	8	6/12	2000-2000 R	ACD, VCR	2 1/12
26. S.T.	m.	10/69	Rhabdomyosarkom	1/76	6	3/12	-----3000 R	ACD, VCR, END	1 9/12
27. M.K.	m.	8/70	Wilmstumor li.	6/76	5	10/12	1000-1500 R 1500 Thorax	ACD, VCR, AM	1 4/12
28. D.P.	m.	6/70	Wilmstumor re.	7/76	6	1/12	1000-1500 R	ACD, VCR, AM	1 2/12
29. R.J.	m.	7/74	Wilmstumor re.+ li.	8/76	2	1/12	1400-re900R li 1400R li.L: 1200R re.L: 1200R	ACD, VCR, AM .	1 2/12
30. K.B.	w.	11/70	Wilmstumor re.	9/76	5	10/12	1350-2150 R li.L: 1200R re.L: 1200R	ACD, VCR, AM	1 1/12
31. L.C.	m.	7/72	Wilmstumor li.	10/76	4	3/12	-----3500 R	ACD, VCR, AM	1

4. Untersuchungsprogramm

Die Patienten wurden für fünf Tage stationär aufgenommen, Diätvorschriften wurden nicht gemacht, alle Probanden aber zu reichlicher Flüssigkeitsaufnahme aufgefordert.

Untersuchungsprogramm

Morgen	<u>Tag 1:</u> Labor: BSG Blutbild, Harnstoff i.S. Kreatinin i.S. Cholesterin i.S. Elektrolyte i.S. a. Phosphor i.S. Elektropherogramm Gesamteiweiß Bilirubin s.S. SGOT, SGPT alkalische Phosphatase Gamma-GT Blutgasanalyse	<u>Tag 2:</u> <u>Urinuntersuchung</u> <u>vor Flüssigkeitsaufnahme</u> Zytologie (Kammer, Sediment) Bakteriologie Aceton, Gefrierpunktserniedrigung pH 8-11 Uhr Isotopen- <u>untersuchung - ¹³¹J-Hippuran-</u> <u>Clearance</u> (nüchtern mit 1/2 l Flüssigkeit)
	<u>klin. Untersuchungen</u> allg. Befund, RR Körperlänge Körpergewicht Sitzhöhe Rippendeformitäten Weichteilatrophien Fehlbildungen	<u>Untersuchung 24 St. Sammelurin:</u> Volumen, spez. Gewicht Osmolarität pH, Elektrolyte, a.P.i.U. Protein quant. Glukose quant. Kreatinin, Harnstoff i.U.
	<u>Röntgen</u> i.V. Urogramm leer und 14 Min. Handskelett	<u>19 Uhr Blutentnahme</u> Best. von: Elektrolyten i.S. Kreatinin i.S. Harnstoff i.S. a.P. i.S.
Abend		<u>19 Uhr Urinprobe</u>
		<u>20 Uhr RR</u>
Untersuchung von - bis	Harnsammlung von 18	bis 18 Uhr (24 St.-S.urin I)
		ab 19 Uhr Durstversuch

Untersuchungsprogramm - Fortsetzung

Morgen

Tag 3:

Durstversuch
bis 15 Uhr
Blasenentleerungen
um 7 Uhr
11 Uhr
13 Uhr
15 Uhr

Tag 4:

8-13 Uhr
51-Cr EDTA-
Clearance
Dauer 4 Std.
nüchtern mit
1/2 l Flüssigkeit

Tag 5:

nach 7 Uhr:
Bestimmung im 12. St.
Sammelurin:
Volumen
spez. Gewicht
Osmolarität
pH
Elektrolyte i.U.
Protein, Glucose quant.
Krea., Hst. i.U.
frischer Urin
vor Fl. aufn.
Zytologie
(Kammer, Sed.)
Bakteriologie
Aceton
Gfrpktsern.
pH

Mittag

Bestimmungen in
allen 5 Urin-
proben

Volumen
spez. Gewicht
Osmolarität
pH
Elektrolyte i.U.
a.P. i. U.

Blutuntersuchung

7 Uhr Aldosteron
Renin i.Pl. O.-Wert

19 h Blutentnahme
u. Bestimmung von
Harnstoff i.S.
Kreatinin i.S.
Elektrolyte i.S.
a.P.i.S.

nach 19 Uhr
Untersuchung
24 St.-S.Urin II
Volumen
spez. Gewicht
Osmolarität
pH, Elektrolyte
i.U.
a.P.i.U.
Protein und
Glukose quant.
Kreatinin
Hst. i.U.
Aminosäuren i.U.
17-Ketosteroide
i.U.
Aldosteron i.U.

10 Uhr Aldosteron
Renin i.Pl. O.-Wert

Abschlußuntersuchung
Körpergewicht
Körperlänge
Allg. somatische
Untersuchung
RR

20 h RR

Abend

Untersuchung
von - bis

ab 19 bis 19 Uhr
(24 St.-Sammelurin II)

ab 19 bis 7 Uhr
(12 St.-Sammelurin)

5. Ergebnisse

5.1. Klinische Befunde

Während der stationären Phase wurden die Patienten nach Aufnahme und vor Entlassung jeweils einmal klinisch vollständig durchuntersucht, und zwar nach Maßgabe des allgemeinen Untersuchungsprotokolls der Universitätskinderklinik Mainz für stationäre Patienten.

Der Ernährungszustand aller Kinder war gut, mit der Ausnahme einer querschnittsgelähmten Patientin nach intraspinalem Neuroblastom.

Zu den Körpergewichten s. Abbildung 3..

Einer der Patienten hat ein Aniridie-Wilmstumor-Syndrom, dieses ist seit Geburt bekannt. Ein weiterer Knabe leidet an einer Herzinsuffizienz, und zwar nach Adriamycin. Die Patienten sind körperlich mit Ausnahme der o.g. Patientin nach intraspinalem Neuroblastom altersgemäß entwickelt, die klinische Untersuchung wies in keinem Fall auf eine Erkrankung innerer Organe hin.

Einige Patienten zeigten auch mehr als fünf Jahre nach Ende der Behandlungsphase noch eine deutlich braune Pigmentation im Strahlenfeld, die Narben waren im allgemeinen reizlos.

Halslymphknoten waren bei 13 Patienten geringgradig vergrößert tastbar, axilläre Lymphknoten von gleicher Indolenz, guter Verschieblichkeit und etwa maximal Erbsgröße waren bei zwei weiteren Patienten zu palpieren. Alle diese Lymphknotenvergrößerungen wurden im Zusammenhang mit katarrhalischen bzw. viralen Infekten gedeutet.

Zwei Patienten hatten das Bein auf der Körperseite des früheren Tumors um jeweils 2 cm verkürzt. Diese Patienten zeigten auch einen deutlichen Beckenschiefstand.

Tabelle 5: Blutdruck in mm Hg

		Alter (J)		Ne- phrek- tomie re-li	re.Arm	li.Arm	re.Bein	li.Bein	Stand
1.	N.C.	25	10/12	----	120/80	120/80	140/80	140/85	110/80
2.	K.K.	23	2/12	----	160/95	160/90	165/95	160/90	150/90
3.	L.K.	20	4/12	links	140/80	140/80	150/90	150/80	120/80
4.	G.H.	16	6/12	----	120/60	130/70	120/60	160/60	110/70
5.	F.I.	15	3/12	rechts	110/60	110/60	110/60	120/60	100/60
6.	K.E.	13	6/12	----	120/90	120/90			
7.	K.He.	12		links	120/80	120/80	150/70	140/80	110/70
8.	S.A.	11	9/12	rechts	130/90	130/90	145/90	160/100	110/90
9.	H.F.	11	2/12	----	120/80	120/80	140/90	140/90	120/80
10.	K.E.-M.	11		links	130/90	130/90	150/100	140/90	100/70
11.	K.R.	10	10/12	rechts	90/60	90/60	95/70	110/70	90/60
12.	E.S.	10	8/12	links	100/60	100/60	130/90	120/80	80/60
13.	H.B.	10	7/12	links					
14.	W.U.	10	5/12	rechts	110/80	110/80	130/80	120/80	100/80
15.	S.M.	9	8/12	links	120/60	120/60	130/70	125/70	80/60
16.	E.N.	8	9/12	links	110/80	110/80	120/80	110/70	100/70
17.	R.S.	8	4/12	rechts	120/80	110/80	140/90	150/90	90/70
18.	H.T.	8	4/12	rechts	110/70	110/70	145/75	165/105	100/70
19.	S.T.	8		----	110/80	110/80	130/80	130/80	110/80
20.	R.S.	7	6/12	rechts	100/60	100/50	120/90	130/80	90/60
21.	D.P.	7	4/12	rechts	100/70	100/70	120/80	130/90	100/70
22.	S.R.	7	2/12	links	120/60	120/60	140/80	135/70	100/60
23.	M.K.	7	2/12	links	110/70	110/70	140/80	120/70	100/70
24.	K.B.	6	11/12	rechts	110/70	110/75	130/75	140/80	100/70
25.	R.J.	6	11/12	rechts	130/80	130/80	140/70	150/80	110/80
26.	K.Ha.	6	7/12	links	130/80	130/80	150/80	145/75	105/80
27.	D.R.	6	6/12	rechts	100/70	100/70	120/70	110/60	130/70
28.	L.C.	5	3/12	links	110/80	110/80	120/90	100/70	100/75
29.	W.D.	5	1/12	links	90/60	90/60	120/80	120/70	90/60
30.	S.N.	5		links	105/70	105/70	120/80	120/75	100/70
31.	R.J.	3	3/12	links	90/70	90/70	110/80	100/70	80/70

5.2. Herz und Kreislauf

Es wurden Blutdruckmessungen an allen Extremitäten durchgeführt, sowie mehrfach Blutdruckmessungen an den oberen Extremitäten über die verschiedenen Tage der stationären Nachuntersuchungen (siehe Untersuchungsprogramm). Alle gemessenen Werte entsprachen den Alterswerten der Patienten.

Leichte Oedembildungen im prätibialen Bereich bestanden bei dem oben bereits erwähnten Knaben mit Herzinsuffizienz nach Adriamycin.

5.3. Körpergewicht und Körpergröße

Größen- und Gewichtsmessungen wurden zweimal und zwar unter gleichen Bedingungen durchgeführt. Dies bedeutete Messung und Wiegen vor dem Frühstück. Zur Größenmessung wurde eine Meßlatte mit rechtwinkligem Handstück verwendet, die Werte wurden auf 0,5 cm genau abgelesen. Die Ergebnisse der Größen- bzw. Längenmessungen wurden unter Berücksichtigung des chronologischen Alters des Patienten in die von van WIERINGEN (55) herausgegebenen Längenkurven eingetragen und mit der dem chronologischen Alter entsprechenden Perzentilekurve in Beziehung gesetzt.

Zur Gewichtsbestimmung wurde eine Dezimalwaage verwendet, das Gewicht wurde ebenfalls auf in die von van WIERINGEN (55) herausgegebenen Gewichtstabellen für Jungen bzw. Mädchen bis 18 Jahre eingetragen und mit den dort angegebenen Perzentilekurven in Beziehung gesetzt.

Schließlich wurden die Größen- und Gewichtsmessungen aus der Zeit des Erkrankungsbeginns der jeweiligen Patienten ebenfalls in die betreffenden Tabellen eingetragen, so daß ein Vergleich mit den aktuellen Werten bei Nachuntersuchung durchgeführt werden konnte.

Von 7/31 Patienten waren primär (prätherapeutisch) keine Meßwerte für Größe und Gewicht aufgezeichnet worden.

Die Patienten 1. K.K., 2. N.C., 3. L.K. sind ausgewachsen und älter als 18 Jahre, das Körpergewicht betrug für K.K. 65,5 kg bei 176 cm Körperlänge und für N.C. 60,5 kg bei 175,5 cm Körperlänge; für L.K. betrug es 74,5 kg bei 176 cm Körperlänge.

Unterhalb der 3. er Perzentile lagen nach Maßgabe der oben erwähnten Tabellen drei der 28 Patienten. Eines der Kinder war das bereits erwähnte Mädchen mit schwerster und nicht vollständig ausgleichbarer Skoliose nach intraspinalem Neuroblastom.

Zwei Knaben nach Wilmstumor lagen nach Maßgabe ihrer Körpergröße unterhalb der 3. er Perzentile, bei beiden Patienten war dies jedoch auch schon präoperativ gewesen.

Eine Patientin nach Wilmstumor lag unterhalb der 10. er Perzentile.

Körpergewicht:

Es waren 8 Patienten gegenüber der Altersnorm als leichtgewichtig zu bezeichnen, davon sechs nach Wilmstumor, eine Patientin nach Nebennierenrindenkarzinom und eine nach intraspinalem Neuroblastom.

Außer der schon mehrfach erwähnten gelähmten Patientin lag nur ein Patient unterhalb der 3. er Perzentile. Bei diesem Patienten handelte es sich um einen früher normalgewichtigen Knaben; er stand zur Zeit der Nachuntersuchung jedoch unter aggressiver Cytostatikatherapie, so daß diese am ehesten in Zusammenhang mit dem Untergewicht gebracht werden kann.

Andererseits waren zwei Patienten deutlich adipös. Ein Knabe wies infolge der erheblichen Adipositas nach Wilmstumor eine deutliche Verstärkung der klinischen Skoliose auf. Bei einer weiteren Patientin nach Hypernephrom bestand eine deutliche Adipositas ohne Skoliose, allerdings war die Patientin einerseits bei Erkrankung älter, zum anderen war die Nachbeobachtungszeit noch relativ kurz. (S. Abbildungen). Alle anderen Patienten lagen eindeutig innerhalb der Norm-

bereiche.

Abbildung 2: Größenangaben zur Zeit der Untersuchung und präoperativ.

Abbildung 3: Gewichtsangaben zur Zeit der Untersuchung und präoperativ. Die Numerierung der Patienten folgt chronologisch der Überlebenszeit der Probanden.

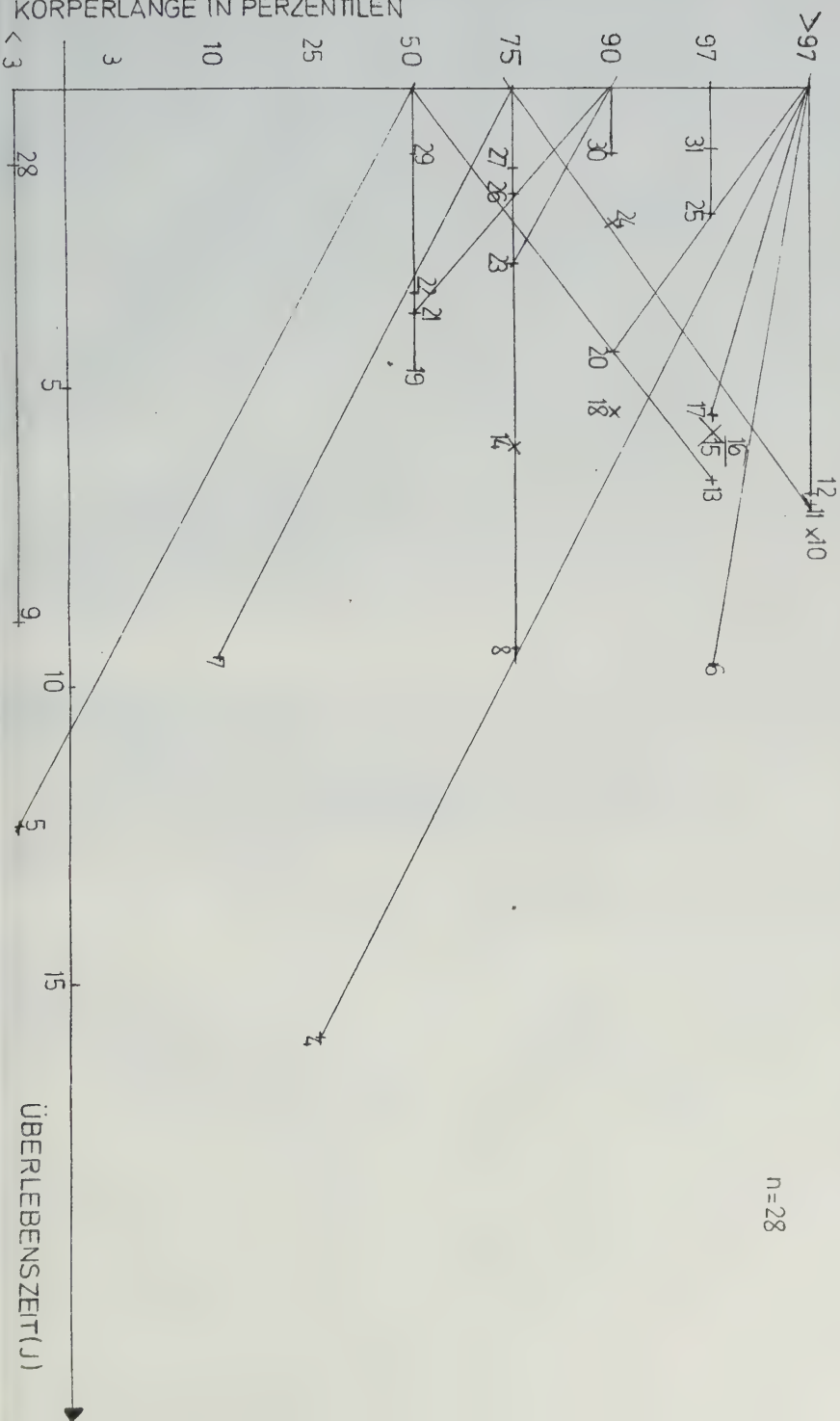
Zeichenerklärung:

x = Patienten ohne präoperative Angaben von KL und KG

+ = Patienten mit präoperativen Angaben von KL und KG

KÖRPERLÄNGE IN PERZENTILEN (ZEIT DER DIAGNOSESTELLUNG ZU ÜBERLEBENSZEIT)

KÖRPERLÄNGE IN PERZENTILEN



KÖRPERGEWICHT IN PERZENTILEN



5.4. Skelettalter

Das Skelettalter der Patienten nach Wilmstumoren und verschiedenen anderen Malignomen wurde bestimmt im Hinblick auf eine mögliche Beeinträchtigung desselben infolge cytostatischer Behandlung. Der Vergleich der erhaltenen Aufnahmen erfolgte mit Normalwerten, die im Atlas von GREULICH und PYLE (17) angegeben sind. Diese Untersuchung erfolgte im Hinblick darauf, daß das Knochenalter zur Pubertät in engerer Beziehung steht als dies hinsichtlich des chronologischen Alters oder der Körperlänge der Fall ist. Bei Kindern unter drei Jahren wurden krankhafte Verzögerungen oder Beschleunigungen der Skelettentwicklung dann angenommen, wenn die Abweichung von den angegebenen Normalwerten ± 1 Jahr überschritt, bei älteren Kindern waren erst Abweichungen von mehr als ± 2 Jahren als pathologisch zu werden.

Tabelle 6: Gegenüberstellung des Skelettalters im Vergleich zum chronologischen Alter - Patienten nach Wilmstumoren und anderen abdominalen Malignomen. Die Patienten 1 - 25 überleben nach Therapiebeginn länger als 2 Jahre.

	Chronologisches Alter (Jahren)	Skelettalter entsprechend dem chronolog. Alter	acce- le- riert	re- tar- diert
1. K.K.	23 3/12	+		
2. N.C.	25 10/12	+		
3. L.K.	20 4/12	+		
4. G.H.	16 6/12	+		
5. K.E.	13 6/12	+		
6. S.A.	11 9/12	+		
7. E.S.	10 8/12	+		
8. W.U.	10 5/12	+		
9. K.R.	10 10/12	+		
10. F.I.	15 3/12	+		

Tabelle 6: Fortsetzung

	Chronologisches Alter (Jahren)	Skelettalter entsprechend dem chronolog. Alter	acce- le- riert	re- tar- diert
11. F.S.	8 4/12	+		
12. K.He.	12	+		
13. S.R.	7 2/12	+		
14. D.R.	6 6/12	+		
15. H.T.	8 4/12	+		
16. R.S.	7 6/12	+		
17. K.Ha.	6 7/12	+		
18. S.M.	9 8/12	+		
19. K.E.-M.11		+		
20. S.N.	5	+		
21. T.J.	6 11/12	+		
22. H.F.	11 2/12	+		
23. W.D.	5 1/12	+		
24. E.N.	8 9/12	+		
25. H.B.	10 7/12	+		
26. S.T.	8	+		
27. M.K.	7 2/12	+		
28. D.P.	7 4/12	+		
29. R.J.	3 3/12	+		
30. K.B.	6 11/12	+		
31. L.C.	5 3/12	+		

Aus Tabelle 6 wird ersichtlich, daß keine pathologische Wachstumsbeschleunigung oder Wachstumsretardierung bei Untersuchung mit dieser Methode gefunden wurde.

5.5. Sitzhöhe:

Eine Beeinträchtigung der Sitzhöhe erschien möglich als eine Folge verminderten Wirbelwachstums nach Radiotherapie, eventuell zusätzlicher Verstärkung eines beeinträchtigenden

Effektes durch Chemotherapie.

29 von 31 Patienten wurden über Nieren bzw. über Nierenfelder radiotherapiert, hier ist eine Streustrahlung an der Wirbelsäule anzunehmen, sofern die Wirbelsäule nicht ohnehin vollständig in das Strahlenfeld einbezogen war.

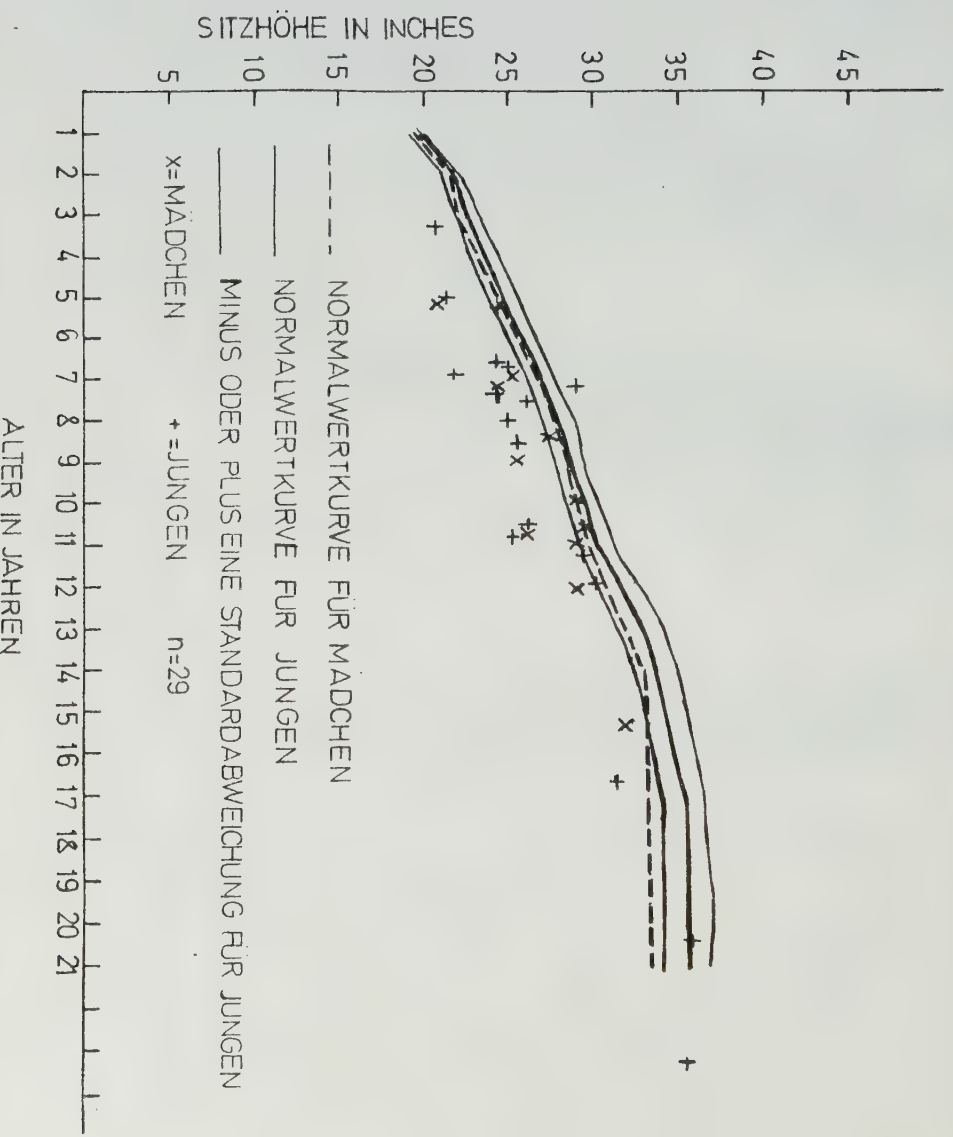
Bei 30/31 Probanden wurde die Messung der Sitzhöhe durchgeführt. Die Sitzhöhe wurde gemessen mit einer üblichen Meßplatte zur Bestimmung der Körperlänge mit Querstück, es wurde auf 0,5 cm genau abgelesen. Die Patienten wurden einheitlich auf einen Schemel von 48 cm Höhe gesetzt, die Höhe des Schemels vom Meßergebnis abgezogen. Sodann wurden die Sitzhöhen in die Tabellen von PRYOR (44), die auf den Messungen von 15.000 Schulkindern beruhen, eingetragen.

20/29 der Probanden haben geringere Sitzhöhen als die negative Standardabweichung der Normalwertkurve für Jungen für das entsprechende Alter angibt. 16 von diesen 20 Kindern sind mit Dosen von mehr als 2500 R HD bestrahlt worden, 4/20 erhielten weniger als 2500 R HD⁶⁰ Co: es wurden W.D. im Alter von 2 1/12 Jahren mit 1500 R HD, K. Ha. mit 1 1/12 Jahren mit 2350 R HD, S.N. mit 7/12 Jahren mit 1000 R HD und D.R. mit 6/12 Jahren mit 1300 R HD bestrahlt.

Zwei der 20 Patienten sind proportioniert minderwüchsig (KL unterhalb der 3 er Perzentile).

Tabelle 7: Sitzhöhen in cm

1. K.K.	90 cm	11. F.S.	73 cm	21. T.J.	61 cm
2. N.C.	88 cm	12. K.He.	71,5 cm	22. H.F.	72,5 cm
3. L.K.	92 cm	13. S.R.	60,5 cm	23. W.D.	57 cm
4. G.H.	81 cm	14. D.R.	60 cm	24. E.N.	65 cm
5. K.E.	--	15. H.T.	66 cm	25. H.B.	74 cm
6. S.A.	74 cm	16. R.S.	68 cm	26. S.T.	63 cm
7. E.S.	68 cm	17. K.Ha.	63 cm	27. M.K.	65,5 cm
8. W.U.	72 cm	18. S.M.	72 cm	28. D.P.	61 cm
9. K.R.	66 cm	19. K.E.-M.	71,5 cm	29. R.J.	53 cm
10. F.I.	85 cm	20. S.N.	58 cm	30. K.B.	64 cm
				31. L.C.	61 cm



Die Patienten N.C. und K.E. können nicht aufgeführt werden, N.C. ist älter als 25 Jahre und wurde nicht bestrahlt, bei K.E. war eine exakte Messung der Sitzhöhe nicht möglich, sie wurde ebenfalls nie bestrahlt.

Es handelt sich um einen Zustand nach Spontanheilung nach Neuroblastom, das intraspinal vorgewachsen war.

5.6. Therapiebedingte Skelettveränderungen und Weichteilatrophien

Die Patienten wurden mehrfach auf Veränderungen des knöchernen Skelettes sowie auf Weichteilatrophien hin untersucht. 22 Patienten, die sich jenseits der 2 Jahresüberlebensgrenze befanden und die bestrahlt worden waren, waren regelmäßig röntgenologisch am Skelett untersucht, bzw. es waren regelmäßige röntgenologische Kontrollen des Skeletts durchgeführt worden. Vorausgegangen waren therapeutische Bestrahlungen von 29 der 31 Probanden.

Tabelle 8: Skelettveränderungen nach kombinierter Tumortherapie

Wachstumsveränderungen des Os ilium	19/29 = 66 %
Beckenausgangsdeformität	9/29 = 31 %
Wachstumsstörungen am proximalen Femur	5/29 = 17 %
Skoliose der Wirbelsäule	19/29 = 66 %
diskret +	14/29 = 48 %
deutlich ++	4/29 = 14 %
stark +++	1/29 = 3 %
Wirbelkörper: Veränderungen der Höhe u. Form	15/29 = 52 %
Wirbelkörper: subkortikale Osteoporose	2/29 = 7 %
Wirbelkörper: Transversallinien	5/29 = 17 %
Rippendeformitäten	13/29 = 45 %
Osteoporose	6/29 = 21 %

In der Tabelle 8 sind auch alle Patienten aufgeführt, die weniger als ein Jahr vor der Nachuntersuchung bestrahlt worden waren, zwei dieser Patienten zeigten keinerlei

radiologisch nachweisbare Veränderungen vor. 2 weitere Knaben, die sich im ersten Jahr nach Diagnose befanden, wiesen eine leichte rechts- bzw. linkskonvexe Skoliose auf. Bei dem fünften Patienten war der Bogenschluß des LWK 5 unvollständig. Hier handelt es sich um eine von der Therapie unabhängige Veränderung. Im übrigen waren die Veränderungen am Skelett recht unterschiedlich ausgeprägt, klinisch bedeutsam waren die Skoliosen, überwiegend handelt es sich dabei um recht leichte Formen.

Die Veränderungen am Os ilium betrafen vor allem solche Kinder, die bei Therapie besonders jung gewesen waren. Diese Veränderungen wirkten sich in keinem Fall auf die Körperhaltung aus.

Beckenausgangsdeformitäten wurden in 9 der 29 Fälle gefunden, Wachstumsstörungen sogar des proximalen Femur in 5 von 29 Fällen. Höhen- und Formveränderungen der Wirbelkörper wurden 15 mal registriert, in der Mehrzahl der Fälle waren die BWK 10/LWK 4 verändert. In Einzelfällen erreichten die Veränderungen sogar noch die BWK bis 7 und LWK bis 5.

Sogenannte Transversallinien als Ausdruck eines vorübergehenden Wachstumsstops am Wirbelkörper fanden sich nach Wilmstumor bei 5 Patienten (17 %), Osteoporosen wurden unabhängig vom Behandlungsalter bei 6 der 29 Patienten gefunden. Rippendeformitäten kamen in 13 von 29 Fällen vor, sie äußerten sich vor allem in einer stärkeren Rundung des Arcus costalis gegenüber der kontralateralen Seite sowie in Unregelmäßigkeiten an der Knochen-Knorpelgrenze.

An Weichteilatrophien wurden insgesamt 19 festgestellt. Sie wurden in 3 Grade unterteilt, ein einfaches Plus (+) kennzeichnet eine diskrete Weichteilatrophie, Zweifachplus (++) eine mäßiggradig starke Atrophie, die aber auch den Kindern und Eltern selbst als deutlich auffällt, Dreifachplus (+++) eine schwere Weichteilatrophie.

Es fanden sich bei den 19 Kindern mit Weichteilatrophien

7 minimale, 10 geringe und 2 schwere Weichteilatrophien.

Die klinische Relevanz der Weichteilatrophien wurde bei einigen Kindern durch eine deutliche bis schwere Adipositas aggraviert. Insgesamt sind die Störungen des Skelettsystems nach Strahlentherapie vielfältig, aber in keinem Fall von größerer klinischer Bedeutung.

5.7. Nierenuntersuchungen und Urinuntersuchungen

5.7.1. Intravenöses Urogramm

In 29 der 31 Fälle stellten sich im i.v. Urogramm die verbliebenen Nieren regelrecht dar, in allen Fällen war nach Nephrektomie die kontralaterale Niere nach dem röntgenologischen Bild hypertrophiert. Die Blase zeigte sich 14 Minuten nach Injektion des Kontrastmittels in allen 31 Fällen gut gefüllt. Der Patient G.H. zeigte im i.v. Urogramm eine deutlich im Vergleich zur rechten Niere verkleinerte linke Niere. Die obere Kelchgruppe des Nierenbeckes ist destruiert, auch der Parenchymsaum ist verringert. Die Patientin K.E. hat ein rechtsseitig unauffälliges Ausscheidungsurogramm, links war infolge von Skelettüberlagerung bei schwerster Skoliose eine Aussage nur mit Einschränkung möglich, jedoch eine Destruktion der oberen Kelchgruppe wahrscheinlich. Dieser Befund ist am ehesten als mechanische Folge bei Skoliose zu deuten.

5.7.2. Funktionelle Nierenuntersuchungen

Kernstück der durchgeführten Untersuchungen waren die funktionellen Nierenuntersuchungen.

Es wurden durchgeführt:

1. ein Konzentrationsversuch
2. wurde die Kreatininclearance sowie

3. die Chrom-EDTA-Clearance als Maß der glomerulären Filtration, und
4. die ^{131}J -Hippuran-Clearance als Maß der renalen Durchblutung gemessen.

5.7.2.1. Kreatininclearance

Unter der renalen Clearance versteht man dasjenige virtuelle Plasmavolumen, das in der Zeiteinheit durch die Eliminationsfähigkeit der Nieren von diesem Stoff geklärt wird.

Die glomeruläre Clearance drückt im wesentlichen die glomeruläre Filtration im ml/min aus, entspricht also der Menge des pro Minute gebildeten Primärharns. Eine Substanz, die zur Bestimmung der glomerulären Filtration verwendet werden soll, muß vollständig durch die Glomeruli filtriert werden und darf nicht durch die Tubuli rückresorbiert werden oder an Plasmaeiweiße gebunden sein.

Als gut geeignet hat sich Inulin erwiesen. Da es sich aber um eine exogen zuzuführende Substanz handelt, mißt man die endogene Kreatininclearance heutzutage lieber, allerdings wird Kreatinin teilweise auch durch die Tubuli ausgeschieden, insbesondere bei abnehmender Filtrationsleistung (53). Die Clearance entspricht also der Menge des Plasmavolumens, die pro Minute von einer Substanz gereinigt werden muß:

$$\text{ml Plasma geklärt/min.} = \frac{U \times V}{P}$$

U = Konzentration der Substanz im Harn

P = Konzentration der Substanz im Plasma

V = Urinvolumen/min in ml.

Die Clearance wird auf die Körperoberfläche bezogen, d.h. durch den Faktor $1,73/A$ korrigiert, dabei ist 1,73 die Standardkörperoberfläche in qm und A die Körperoberfläche des Probanden in qm .

Es gilt:

$$\text{ml Plasma geklärt/min} = \frac{U \text{ (mg/ml)} \times V \text{ (ml/min)}}{P \text{ (mg/ml)}} \times \frac{1,73}{A}$$

Die Körperoberfläche wurde für alle Untersuchungen nach der Formel von DU BOIS (10) bestimmt:

$$\text{Oberfläche (qm)} = 167,2 \times \sqrt{\text{Gewicht in kg} \times \text{Höhe in cm}}$$

Nach bereits bekannten Untersuchungen liegt die prozentuale Abweichung der Kreatininclearance bei Wiederholung bei 45 %, deshalb wurde sie als zusätzliche Untersuchung zur Messung der glomerulären Filtration verwendet (16).

Wir entnahmen um 19 Uhr Blut und ließen von 19 Uhr bis 19 Uhr des nächsten Tages den 24-Stunden-Sammelurin in einer Portion sammeln. Die Patienten wurden zu reichlicher Flüssigkeitsaufnahme ermuntert.

5.7.2.2. ^{51}Cr -EDTA-Clearance

Zur genauen Bestimmung des Glomerulusfiltrates führten wir bei allen Patienten unter gleichen Bedingungen eine ^{51}Cr -EDTA-Clearance durch. Die Halbwertszeit für den Konzentrationsausgleich Plasma/Interstitium liegt bei 5-6 Minuten. Ferner wird ^{51}Cr -EDTA ausschließlich durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Die Proteinbindung liegt bei 1-2 %, der Gehalt an freiem Chromat unter 1 % (49). Die Strahlenbelastung der Niere liegt bei 15 mrad, bei 100 μCi .

^{51}Cr ist ein reiner Gammastrahler, die Substanz wird in 24 Stunden zu 99 % ausgeschieden (der Korrelationskoeffizient zwischen Inulin und ^{51}Cr -EDTA-Clearance beträgt 0,96 (25)).

Nach einmaliger Injektion von ^{51}Cr -EDTA wandert diese Substanz ins Interstitium, daraus resultiert ein steiler Kon-

zentrationsabfall im Plasma. Nach ca. 40 Minuten wird daraus ein exponentieller Abfall, welcher der Ausscheidung über die Nieren entspricht und in der graphischen Auftragung des Konzentrationsabfalls bei logarithmischer Ordinate eine Gerade ergibt (Abbildung 5). Der Punkt, an welchem die Gerade den Wert der halben Anfangskonzentration erreicht, wird mit der Abszisse verbunden und so die Halbwertszeit (HWZ) abgelesen.

Abb. 5: Zeitlicher Verlauf des Konzentrationsabfalls im Plasma nach Injektion von ^{51}Cr -EDTA (49).

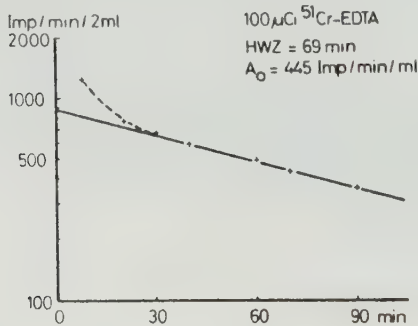
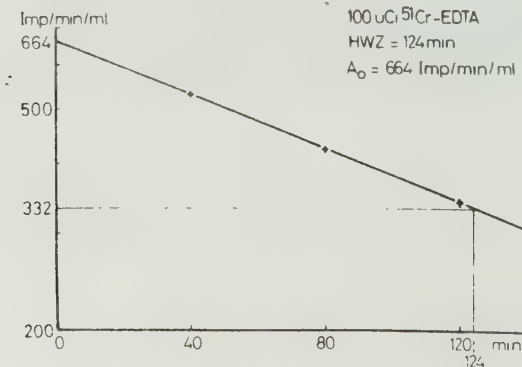


Abb. 6: Bestimmung der HWZ (49).



Aus der Halbwertszeit wird die Clearance berechnet, wenn der Verteilungsraum bekannt ist. Er liegt nach Untersuchungen von KUNKEL und Mitarbeitern (25) bei 21 % des Körpergewichtes (KG) (Inulinraum 16-20 % des KG).

$$\text{Verteilungsraum} = \frac{\text{injizierte Aktivität}}{\text{mittlere Anfangskonzentration im Verteilungsraum}}$$

Die injizierte Aktivität wurde zuvor durch Bohrlochmessungen eines Vergleichsstandards bestimmt. Die durchschnittliche Konzentration im gesamten Verteilungsraum zur Zeit der Injektion wird durch Extrapolation zum Schnittpunkt mit der Ordinate ermittelt. Die Clearance wird wie folgt errechnet:

$$\text{Clearance} = \frac{\text{Verteilungsraum} \times \ln 2 \ (0.693)}{\text{HWZ}}$$

Durchführung unter standardisierten Bedingungen:

1. Nüchterner Patient, 1/2 l Flüssigkeit, 4 Stunden Bettruhe
2. Injektion von 1-2 μCi ^{51}Cr -EDTA pro kg KG.
3. Blutentnahmen von je 5 ml nach 120, 150, 180, 210, 240 Minuten.
4. Bohrlochmessung von je 2 ml Plasma und vom Standard.
5. Umrechnung des Wertes auf eine Körperoberfläche von 1,73 qm.

5.7.2.3. Messung des effektiven Nierenplasmastromes (ERPF) ^{131}J -Hippuran-Clearance

Patient wird nüchtern nach Flüssigkeitsaufnahme untersucht. Mit einer Bleiplatte wird das harnableitende System bedeckt. Die Messung erfolgt mittels eines 3 Sondenmessplatzes. Die Sonde 1 ist 30 cm über der rechten Schulter-Thorax-Region festgestellt. Intravasaler, extracellulärer und schwer diffu-

sibler Flüssigkeitsraum können hier von einer Szintillationsmeßsonde erfaßt werden, wobei die Elimination des ^{131}J -Hippurans in dieser Region der Abnahme der Testsubstanz entspricht. Die Untertischsonden werden nach Lage der Nieren eingestellt, mit ihnen wird das Radioisotopennephrogramm registriert (Abb.7).

10^3 IMPULSE/min

NORMALKURVE

ZEIT (min)

Abb. 7: Normales Radioisotopennephrogramm, aus GROSSMANN, P.: Pädiatrische Nephrologie, S. 85. Georg-Thieme Verlag Leipzig 1970, (18).

Es wird zunächst ^{131}J -Hippuran injiziert. Mit Beendigung der Injektion beginnt die Messung, alle zwei Minuten wird die Obertischsondenaktivität ausgedruckt. 15 und 25 Minuten nach Injektion wird eine Blutprobe zur Bestimmung der Plasmaradioaktivität entnommen (Abb. 8 A). Wenn die Summe der pro Minute abfließenden Radioaktivität bekannt ist, wird nach der Formel von OBERHAUSEN die Clearance berechnet:

$$C \text{ (renale Clearance)} = \frac{- \frac{dm}{dt} \text{ (Abnahme der Clearancesubstanz)}}{c \text{ (Plasmakonzentration)}}$$

Bevor man die ^{131}J -Hippuran-Clearance errechnet, wird die ^{131}J -Hippurandosis über einen Abstandhalter gemessen, indem man sie mit einem ^{133}Ba -Standard vergleicht.

Der ERPF wird durch Differenzierung der Ganzkörperkurve zum Zeitpunkt der Blutentnahmen berechnet (Abb. 8 A).

Es gilt folgendes:

$$y_0 = (y_{+1} - y_{-1}) \times 8 + (y_{-2} - y_{+2}) \times \frac{1}{20}$$

y_{+1} , y_{-1} sind 5 Minutenschritte

y_{+2} , y_{-2} sind 10 Minutenschritte

Zur Differenzierung der Kurve liest man die entsprechenden Werte der Kurve ab und trägt sie in die Formel ein. Für 15 und 25 Minuten wird dieser Schritt durchgeführt.

Der Schnittpunkt Ganzkörperkurve/Ordinate ist gleich der Radioaktivität nach ^{131}J -Hippuraninjektion, diese ist identisch mit der im Bohrloch gemessenen Radioaktivität. Dadurch läßt sich

$-\frac{dm}{dt}$ in μCi umrechnen.

$-\frac{dm}{dt}$ von 15 und 25 Minuten und die Plasmakonzentration c werden in die Clearanceformel eingetragen und so die Clearance berechnet, dann wird der Mittelwert $\bar{x}$ gebildet (Abb. 8 A).

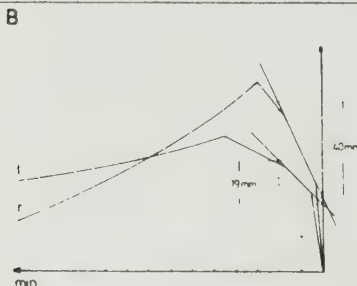
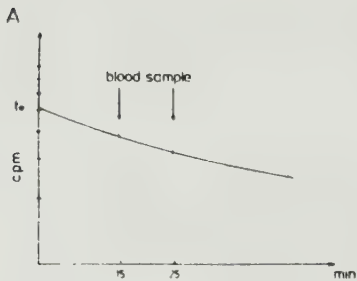
Über die Untertischsonden werden Radioisotopennephrogramme aufgezeichnet. 3 Abschnitte sind bei dem normalen Nephrogramm erkennbar (40).

Phase I: Anflutung des Radiohippurans in Nieren und Umgebung (Dauer 10-30 sec.).

Phase II: Sekretions- und Filtrationsstadium (Dauer 2-5 Minuten).

Phase III: Renale Exkretion der Testsubstanz einschließlich Nierenbeckendrainage (38).

Aus dem Kurvenanstieg in den ersten 2 Minuten wird der prozentuale Anteil der Einzelniere an der Ganzkörperclearance ermittelt (40). Zur Berechnung der seitengetrenten Clearance wird an beide Nephrographiekurven eine Tangente angelegt. Aus dem Verhältnis der beiden Steigungen läßt sich mit Hilfe eines Dreisatzes aus der Ganzkörperclearance die seitengetrente Nierendurchblutung berechnen (Abb. 8 B und B').



¹³³ Ba stand	306420	cpm = 30 uCi
synnige with ¹³¹ I-hipp	661560	cpm
- synnige empty	3700	cpm
injected dose	657860	cpm = 644 uCi
te	51500	cpm = 644 uCi

$$y_e = \frac{(y_1 - y_2) \cdot B \cdot (y_2 - y_1)}{80} \quad \begin{matrix} \pm 1 = 5 \text{ min} \\ \pm 2 = 10 \text{ min} \end{matrix}$$

$y_{15'}$	=	-889	cpm = 1112	nCi/min
$y_{25'}$	=	-555	cpm = 694	nCi/min

plasma ¹³³ Ba stand	42810	cpm/ml = 63	nCi/ml
plasma sample 15'	1962	cpm/ml = 289	nCi/ml
plasma sample 25'	1405	cpm/ml = 207	nCi/ml

$$C_{15'} = \frac{1112}{289} = 385 \text{ ml/min}$$

$$C_{25'} = \frac{694}{207} = 335 \text{ ml/min}$$

$$\bar{x} = 360 \text{ ml/min}$$

right = 40 mm = 68%	=	245	ml/min
left = 19 mm = 32%	=	115	ml/min

Abb. 8: Berechnung des effektiven Nierenplasmastromes aus PFANNENSTIEL, P.: Vergleich konventioneller und nuklearmedizinischer Untersuchungsverfahren auf dem Gebiet der Nephro-Urologie, Forschungsbericht K 75-05 (1975), S. 20 (41).

A: Zeitaktivitätskurve

A': Beispiel für die Clearanceberechnung mit Blutentnahmen nach 15 und 25 Minuten nach Injektion. Die injizierte ^{131}J -Hippurandosis und die Plasmakonzentration werden mit einem ^{133}Ba -Standard verglichen.

B: Radioisotopennephrogramm mit Tangenten für die Berechnung (B') der seitengetreunten Clearance.

Normalwerte:

Für die Kreatininclearance wurde ein Normalwert von 110 ml/min/1,73 qm KO festgelegt, wobei die Normalwerte für ältere Kinder 90 ml/min./1,73 qm KO, für männliche Erwachsene 140 ml/min./1,73 qm KO und für weibliche Erwachsene 135 ml/min./1,73 qm KO betragen (50).

Die Normalwerte der ^{51}Cr -EDTA-Clearance liegen bei 120 ± 25 ml/min/1,73 qm KO, d.h. also zwischen 95 und 145 ml/min/1,73 qm KO.

Für Männer werden als Normalwerte für die ^{131}J -Hippuran-clearance 550 ml/min/1,73 qm KO angegeben, ± 130 , für Frauen 530 ml/min/1,73 qm KO ± 110 , d.h. der Normbereich erstreckt sich von 420-680 ml/min/1,73 qm KO.

5.7.2.4.

Tab. 9: Ergebnisse aus den Clearanceuntersuchungen

Name	Kreatinin-clearance (ml/min/ 1,73 qm KO)	¹³¹ J-Hippu- ran-Clea- rance (ml/ min/1,73 qm KO)	seitenge- trennte ¹³¹ J-Hipp.-Clea- rance (ml/min/ 1,73 qm KO) re.	⁵¹ Cr-EDTA- Clearance (ml/min/ 1,73 qm KO) li.
1. K.K.	88	712	406	306 111
2. N.C.	124	494	280	214 109
3. L.K.	139	492	492	--- 118
4. G.H.	91	638	390	248 136
5. K.E.	---	545	?	? 82
6. S.A.	80	417	---	417 128
7. E.S.	81	413	413	--- 108
8. W.U.	90	376	376	--- 91
9. K.R.	87	513	---	513 97
10. F.I.	81	415	---	415 112
11. F.S.	93	336	---	336 143
12. K.He.	113	497	497	--- ---
13. S.R.	74	323	323	--- 113
14. D.R.	86	482	---	482 87,5
15. H.T.	121	404	---	404 94
16. R.S.	123	480	---	480 91,8
17. K.Ha.	103	326	326	--- 113
18. S.M.	93	318	318	--- 113
19. K.E.-M.	106	456	456	--- 161
20. S.N.	82	502	502	--- 91
21. T.J.	120	354	---	354 92
22. H.F.	102	374	193	181 58
23. W.D.	70	366	366	--- 91
24. E.N.	90	422	422	--- 64
25. N.B.	121	329	329	--- 106
26. S.T.	90	406	240	166 101
27. M.K.	66	384	384	--- 115
28. D.P.	62	349	---	349 78
29. R.J.	---	366	366	--- 55
30. K.B.	71	341	---	341 77
31. L.C.	84	536	536	--- 90

Abb. 9: Kreatininclearance

Abb. 10: ⁵¹Cr-EDTA-Clearance

Abb. 11: ¹³¹J-Hippuran-Clearance

Zeichenerklärung: + = Patienten nach Wilmstumoren

x = Patienten nach anderen Abdominaltumoren

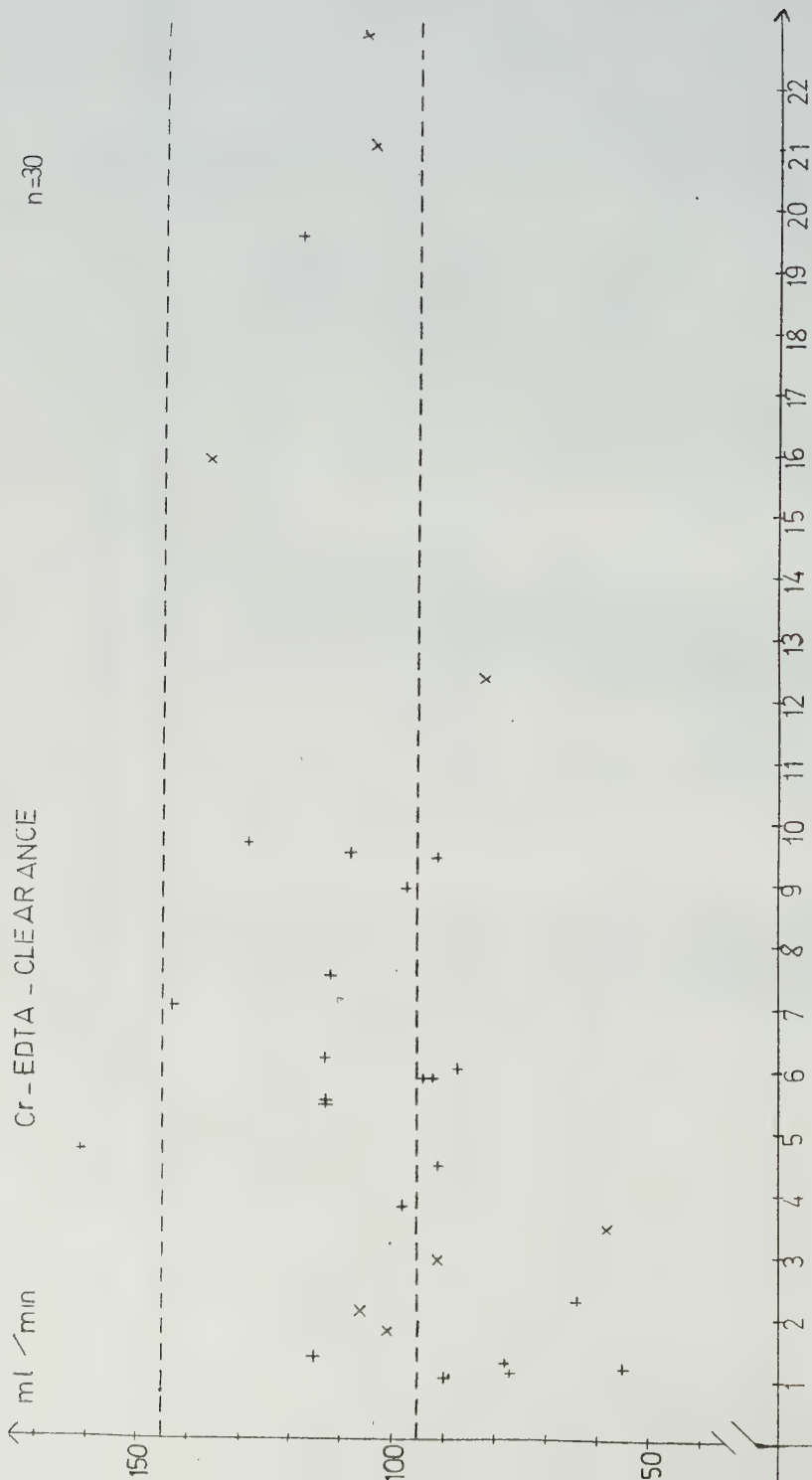


ml / min

Cr-EDTA - CLEARANCE

n=30

ZEIT SEIT DIAGNOSE (J)



¹³¹I - HIPPURAN-CLEARANCE

n=3!

ml/min

←

700

640

600

560

500

460

400

360

340

x

x

+

+

+

++

+

x

+

+

+

+

x

+

x

+

+

+

x

+

+

+

22

21

20

19

18

17

16

15

14

13

12

11

10

9

8

7

6

5

4

3

2

1

ZET SET DIAGNOSE (J)

→

Abbildung 9 stellt alle gemessenen Kreatininclearances graphisch dar, wobei die am längsten Überlebenden am weitesten links zu finden sind.

Der Mittelwert der Resultate beträgt 94 ml/min/1,73 qm KO, er liegt damit unter dem gültigen Normalwert von 110 ml/min/1,73 qm KO, andererseits zeigt der Wert die funktionelle Hypertrophie an, da er über den Filtrationswert einer Niere, bei zwei gesunden Nieren liegt. Es hat also die verbliebene Niere 70 % der Funktion der kontralateralen Niere übernehmen können. Im Mittel werden 85 % der Leistung gesunder Nieren erreicht. Es besteht kein Zusammenhang zwischen Überlebenszeit und der Höhe der Ergebnisse der Kreatininclearance.

In Abbildung 10 finden sich nun die Ergebnisse der ^{51}Cr -EDTA-Clearance, hier liegt der Normbereich zwischen 95-145 ml/min/1,73 qm KO, der Durchschnittswert unserer Probanden mit 100,87 ml/min/1,73 qm KO liegt damit im unteren Normbereich, d.h. es werden mit einer Niere 84 % der Filtrationsleistung Nierengesunder erreicht. Fünf Patienten liegen eindeutig unter den angegebenen Normalwerten, bei einem länger als zwei Jahre Überlebenden (H.F.) kombiniert mit einer Einschränkung des ERPF, die anderen drei Patienten mit erniedrigtem ERPF und verminderter glomerulärer Filtration sind erst innerhalb des letzten Jahres behandelt worden, in ihrem Fall besteht Anlaß, von einer beginnenden Hypertrophie zu sprechen. Bei Patientin E.N. ist nicht an eine glomeruläre Schädigung zu denken, da die Kreatininclearance gering über unseren Durchschnittswerten liegt und auch alle anderen Untersuchungen keine pathologischen Anhaltspunkte ergaben.

^{131}J -Hippuran-Clearance

Diese Funktionsmessung wies für drei Patienten, die innerhalb des ersten Jahres nach Wilmstumor überlebten, eine Verminderung des ERPF nach, die höchstwahrscheinlich auf andauernde Hypertrophie der Niere zurückgeführt werden kann.

Es zeigten sich isolierte Verminderungen des ERPF bei 8/31 Patienten, die länger überlebten, der niedrigste Wert liegt mit 318 ml/min/1,73 qm KO bei 63,35 % der Leistung für eine von zwei gesunden Einzelniere, so daß bei einem Mittelwert von 461,1 ml/min/1,73 qm KO für alle Probanden 50 % der Funktion der entfernten Tumorniere übernommen wurden.

Der Patient G.H. wies eine Abweichung des ERPF der linken Niere im Vergleich zur rechten Niere auf (390 zu 248 ml/min/1,73 qm KO), die schon bei den morphologischen Untersuchungen auffiel, sie ist bis jetzt ohne Relevanz für ihn, da insgesamt eine sehr gute Nierenfunktion erzielt wurde, weil die rechte Niere hypertrophiert ist. Es wurde eine Kontrolluntersuchung ohne Veränderung der Werte durchgeführt.

Alle Funktionsuntersuchungen bewiesen, daß mindestens 80 % der Leistung Nierengesunder erreicht wird, so daß kein Anlaß besteht, an eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion von Krankheitswert zu denken.

5.7.2.5. Konzentrationsversuch

Es wurde ein Konzentrationsversuch durchgeführt, sowie zwei 24-Stunden-Sammelurine und ein 12-Stunden-Sammelurin untersucht, ferner wurden zwei frische Urinproben entnommen.

Der Durstversuch erstreckte sich über 20 Stunden. Es wurde in jedem Fall versucht, um 19, 7, 11, 13 und um 15 Uhr eine Urinprobe zu gewinnen. Das spezifische Gewicht erreichte bei allen einen Wert von über 1.026. Um den Aussagewert des Versuchs zu steigern, wurde auch die Osmolarität gemessen, da Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff etc. beide Parameter unterschiedlich beeinflussen. Keiner unserer Patienten erreichte einen Maximalwert (15-Uhr-Wert) von unter 900 mOsm/l. Die Konzentration war in allen Fällen ansteigend, die übrigen gemessenen Parameter (Na 100-250 mv/d, K 35-80 mv/d, Ca 6-17 mv/d, Mg 5-18 mv/d, a.P. 0,8-2,0 g/d)

lagen immer innerhalb der Normbereiche. Es besteht kein Anhalt für eine Störung der Konzentrationsleistung der Nieren unserer Patienten.

5.7.3. 24-Stunden-Sammelurin und 12-Stunden-Sammelurin

Die Urinuntersuchungen konnten wir bei 29/31 Patienten durchführen. Die Patientin K.E. ist inkontinent, der Patient R.J. näßt ein.- Die Elektrolyte i.U., die harnpflichtigen Substanzen i.U., Protein i.U. und Glukose i.U. sowie spezifisches Gewicht und Osmolarität wurden jeweils zweimal bestimmt. Die Befunde sind in den Tabellen 10 und 11 angegeben.

Unsere Patienten hatten Urinvolumina von 150-1650 ml/24 h, bei einem Mittelwert von 480 ml/24 h. Sie liegen nur innerhalb der 150-500 ml/24 h, die WOLMAN (58) angibt, und unterhalb der Werte, die bei SIMON (50) zu finden sind, mit 700-1000 ml/Tag.

5.7.3.1. Methoden

Die angewandten Methoden zur Bestimmung der Osmolarität i.U., des spez. Gewichts des Urins, Natrium i.U., Kalium i.U., Calcium i.U., Magnesium i.U., Chlorid i.U., anorganischen Phosphats i.U., Kreatinin i.U. sowie des Harnstoffs i.U., des Proteins i.U., der Glukose i.U. sind im Anhang S. 78 f. dargestellt.

Normalwerte:

Osmolarität: bei maximaler Konzentration 900-1400 mOsmol/l

bei maximaler Verdünnung 40- 900 mOsmol/l

spez. Gewicht: 1.016-1.020

pH: 4,8-7,5

Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, jeweils i.U.:

Na i.U. 150-280 mval/d

K i.U. 35-80 mval/d

Ca i.U. 6-17 mval/d

Mg i.U. 5-18 mval/d

Chlorid i.U.: 90-250 mval/d

anorg. Phosphate i.U.: 0,8-2,0 g/d

Kreatinin i.U.: 0,5-2,5 g/d

Harnstoff i.U.: 20-35 g/d

Protein i.U.: 8-10 mg%, 45-75 mg/24 h

Glukose i.U.: positiv/negativ

Tabelle 10: Elektrolyte im Urin (n = 29)

<u>Natrium i.U. (100-250 mv/d)</u>	<	Normbereich	<	Gesamt
Wilmstumoren	-	22	-	22
Neuroblastome	-	3	-	3
Hypernephrom	-	1	-	1
Rhabdomyosarkom	-	1	-	1
Dysgerminom	-	1	-	1
NNR-Ca	-	1	-	1
	-	29	-	29
<u>Kalium i.U. (35-80 mv/d)</u>				
Wilmstumoren	-	22	-	22
Neuroblastome	-	3	-	3
Hypernephrom	-	1	-	1
Rhabdomyosarkom	-	1	-	1
Dysgerminom	-	1	-	1
NNR-Ca	-	1	-	1
	-	29	-	29
<u>Calcium i.U. (6-17 mv/d)</u>				
Wilmstumoren	2	20	-	22
Neuroblastome	2	1	-	3
Hypernephrom	-	1	-	1
Rhabdomyosarkom	-	1	-	1
Dysgerminom	-	1	-	1
NNR-Ca	-	1	-	1
	4	25	-	29
<u>Chlorid i.U. (90-250 mv/d)</u>				
Wilmstumoren	-	22	-	22
Neuroblastome	-	3	-	3
Hypernephrom	-	1	-	1
Rhabdomyosarkom	-	1	-	1
Dysgerminom	-	1	-	1
NNR-Ca	-	1	-	1
	-	29	-	29
<u>Magnesium i.U. (5-18 mv/d)</u>				
Wilmstumoren	-	22	-	22
Neuroblastome	-	3	-	3
Hypernephrom	-	1	-	1
Rhabdomyosarkom	-	1	-	1
Dysgerminom	-	1	-	1
NNR-Ca	-	1	-	1
	-	29	-	29

Tabelle 11: Harnpflichtige Substanzen, Protein, Aldosteron,
17-Ketosteroide jeweils im Urin, (n = 29)

<u>a.P. (20-48 mmol/24 h)</u>	<	Normbereich	<	
Wilmstumoren	-	22	-	22
Neuroblastome	-	3	-	3
Hypernephrom	-	1	-	1
Rhabdomyosarkom	-	1	-	1
Dysgerminom	-	1	-	1
NNR-Ca	-	1	-	1
	-	29	-	29
<u>Protein (8-10 mg%)</u>				
Wilmstumoren	-	22	-	22
Neuroblastome	-	3	-	3
Hypernephrom	-	1	-	1
Rhabdomyosarkom	-	1	-	1
Dysgerminom	-	1	-	1
NNR-Ca	-	1	-	1
	-	29	-	29
<u>Kreatinin (1-3 g/d)</u>				
Wilmstumoren	2	20	-	22
Neuroblastome	1	2	-	3
Hypernephrom	-	1	-	1
Rhabdomyosarkom	-	1	-	1
Dysgerminom	-	1	-	1
NNR-Ca	-	1	-	1
	3	26	-	29
<u>Harnstoff (20-35 g/d)</u>				
Wilmstumoren	-	22	-	22
Neuroblastome	-	3	-	3
Hypernephrom	-	1	-	1
Rhabdomyosarkom	-	1	-	1
Dysgerminom	-	1	-	1
NNR-Ca	-	1	-	1
	-	29	-	29
<u>Aldosteron (1-6 µg/d f. Kinder, 5-20 µg/d f. Erw.)</u>				
Wilmstumoren	-	20	2	22
Neuroblastome	-	3	-	3
Hypernephrom	-	1	-	1
Rhabdomyosarkom	-	1	-	1
Dysgerminom	-	1	-	1
NNR-Ca	-	1	-	1
	-	27	2	29
<u>17-Ketosteroide im 24-Stunden-Sammelurin</u>				
mg/d				
4-7 Jahre	1,3 (0,8-2,6)	-	10	10
7-12 Jahre	4,0 (1,8-5,0)	-	14	14
12-15 Jahre	8,2 (5,0-11,3)	-	1	1
Frauen	10,0 (6,0-18,0)	-	1	1
Männer	18,0 (10,0-25,0)	-	3	3
		-	29	29

Auswertung:

Wir fanden bei Auswertung von je zwei 24-Stunden-Sammelurinen und je eines 12-Stunden-Sammelurins in drei Fällen eine relativ erniedrigte Kreatininausscheidung bei normalen Serumwerten sowie in vier Fällen eine relative Hypocalciurie bei ebenfalls normalen Calcium-Serumwerten.

Man sollte diese Ergebnisse nicht überbewerten, da der wesentlich empfindlichere Indikator für die Glomerulusfunktion die Kreatininclearance im Normbereich lag.

Wir haben anhand der umseitig aufgeführten Elektrolyt-, Harnstoff-, Kreatinin-, Protein- und Glukosewerte in den 24- und 12-Stunden-Sammelurinen keinen Anhalt für eine Nierenfunktionsstörung unserer Probanden gefunden.

5.7.3.2. 17-Ketosteroide im 24-Stunden-Sammelurin

stammen beim Mann zu 60-70 %, bei der Frau nahezu vollständig aus der Nebennierenrinde (NNR). Ihre wichtigsten Vertreter: Androsteron, Ätiocholanolon, Androstendion, Dehydroepiandrosteron und deren 11-Keto- und 11-Hydro^{xy}derivate.

Ihre Bestimmung wird durch photometrische Auswertung einer Farbreaktion mit m-Dinitrobenzol in alkalischer Lösung durchgeführt.

Als Normalwerte gelten:

4-7 Jahre	1,3 mg/d (0,8-2,6)
7-12 Jahre	4,0 mg/d (1,8-5,0)
12-15 Jahre	8,2 mg/d (5,0-11,3)
Frauen	10,0 mg/d (6,0-8,0)
Männer	18,0 mg/d (10,0-25,0)

Bei gesunden Männern ist der Metabolit repräsentativ für die Testosteronsekretion durch die Hoden. Da aber der Anteil des produzierten Testosterons, der als Testosteronglukuronid ausgeschieden wird, sehr schwanken kann, gelten auch hier quantitativ große Einschränkungen.

Alle von uns ermittelten Ketosteroidwerte (siehe Tabelle 11) liegen innerhalb der Normbereiche, so daß kein Anhalt für

eine Funktionsstörung der NNR oder für eine Entwicklungsstörung besteht.

5.7.3.3. Aldosteron im Urin:

Die Aldosteronausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin wurde gemessen, um Anzeichen für eventuelle Störungen des Mineralocorticoidhaushaltes zu finden. Wir sahen bei Normalwerten von 1-6 $\mu\text{g/T}$ für Kinder und 5-20 $\mu\text{g/T}$ für Erwachsene bei 2/29 Patienten mäßig erhöhte Aldosteronwerte von 20 $\mu\text{g/T}$ der Patientin K.E.-M. und 12 $\mu\text{g/T}$ der Patientin S.R., da gleichzeitig die Harnstoffwerte im Serum dieser beiden Patienten erhöht waren, führen wir die erhöhten Aldosteronwerte i.U. auf eine mangelnde Wasserzufuhr zurück.

5.7.3.4. Aminosäure-Screening:

Im menschlichen Urin finden sich nur minimale Mengen der im menschlichen Blut vorkommenden Aminosäuren. Ihre Ausscheidung im 24-Stundenurin ist altersabhängig. Insgesamt werden in den ersten Lebenstagen 2,5 mg/T ausgeschieden, während der Pubertät 70-230 mg/T, die Erwachsenen scheiden 30-170 mg/T aus.

Die Aminosäurefraktionierung wird dann mittels Dünnschichtchromatographie durchgeführt.

Klinische Hauptindikation ist die Diagnostik der Stoffwechselstörungen des Leberparenchyms.

In einem Fall fand sich bei dem Patienten M.K., der noch cytostatisch therapiert wurde, eine Aminoazidurie mit einer Zunahme der Taurinausscheidung. Eine zweite Überprüfung ergab wie bei allen anderen 28 Probanden keinen krankhaften Befund.

5.7.4. Spontanurinuntersuchungen:

wurden mit morgens gelassenem Urin durchgeführt, nach der im Anhang beschriebenen Methode wurde die Osmolarität ge-

messen, keine Urinprobe lag außerhalb des Normbereichs von 300-900 mOsm/l. Der frische Urin wurde mit Teststäbchen auf pH-Wert, der zwischen 5-7 lag, Blut, in allen Fällen negativ, Albumin, ebenfalls in allen Fällen negativ, und Bilirubin, ohne Nachweis bei allen Probanden, untersucht.

Ferner führten wir eine Zählung der zellulären Bestandteile durch und fanden bis zu fünf Leukozyten bei der mikroskopischen Beurteilung und in zwei Fällen Ziegelmehl. Wir führten ferner eine bakteriologische Untersuchung mit allen Probandenurinen durch, hier fanden sich in zwei Fällen E.coli 1000/ml bei K.B. und gram-pos. Stäbchen 1000/ml bei G.H., die aber nicht pathologisch zu werten sind, da sie unter 10.000/ml liegen. Die Zahl der bakteriell Infizierten liegt mit 2/29 ebenfalls sehr niedrig.

5.8. Blutuntersuchungen

umfaßten BSG, BB., Transaminasen i.S., Cholesterin, Bilirubin i.S., ASTRUP, Renin und Aldosteron i.Pl., harnpflichtige Substanzen und Elektrolyte i.S.

5.8.1. BSG

Die BSG wurde nach der WESTERGREN-Methode bei allen Patienten am Aufnahmetag gemessen. Wir stellten fünf Probanden mit erhöhter BSG fest, und zwar: 1. S.N., 24/48 mm n.W., 2. S.R., 20/51 mm n.W., 3. S.T. 128/143 mm n.W., 4. R.J., 62/96 mm n.W., 5. L.C. 103/137 mm n.W.

5.8.2. Blutbild

Elektronische Auswertung, dann Auszählung des Differentialblutbildes unter dem Mikroskop. Normalwerte nach WINTROBE.

1. Leuko $\times 10^3$	m. 4,6 - 10,8	w. 4,8 - 10,8
2. Ery $\times 10^6$	m. 4,6 - 6,2	w. 4,2 - 5,4
3. Hb (g%)	m. 14 - 18	w. 12 - 16
4. HK %	m. 42 - 52	w. 37 - 47
5. MCV μ^3	m. 80 - 94	w. 80 - 98
6. Hb _E $\mu\mu\text{g}$	m. 27 - 31	w. 27 - 31
7. MCHC %	m. 32 - 36	w. 32 - 36

Differentialblutbild

	<u>% bei Kindern</u> 3 - 6	<u>% bei Erwachsenen</u> 3 - 5
Stabkernige		
Segmentkernige	50 - 70	25 - 60
Eosinophile	2 - 4	1 - 5
Basophile	0 - 1	0 - 1
Monozyten	2 - 8	1 - 6
Lymphozyten	25 - 40	25 - 50

Thrombozytenzählung in der NEUBAUER-ZÄHLKAMMER.

Normwert: 150.000 - 400.000 Thrombos/ μl Blut.

Hb (Hämoglobin) war bei dem Patienten S.T. mit 9,6 g%, dem Patienten L.C. mit 8,4 g% und dem Patienten R.J. mit 9,1 g% herabgesetzt. Die Erythrozytenzahl war bei diesen Patienten mit 3,7 Mill/ μl bei S.T., 2,87 Mill/ μl bei L.C., 3,15 Mill/ μl bei R.J. relativ vermindert.

Eine Erhöhung der Leukozytenzahl stellten wir bei der Patientin S.R. mit Werten von 19.700 fest. Sie war mit Infektzeichen zur Untersuchung gekommen. Der HK war bei den umseitig genannten Patienten mit Werten von 28,7 g% für S.T., 24,5 g% für L.C., 25,6 g% für R.J. vermindert. Diese Patienten litten an einer normochromen Anaemie, sie standen alle unter cytostatischer Therapie.

Alle Hb_E Werte, Thrombozytenzahlen, Werte für basophile, eosinophile, jugendliche, stabkernige, segmentkernige Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten waren innerhalb der Normbereiche.

5.8.3. Gesamteiweiß, Elektropherogramm:

Gesamteiweißbestimmung mittels BIURET-Methode, da Stoffe mit mindestens zwei Peptidbindungen mit Cu-II-Salzen in alkalischer Lösung Komplexe ergeben, deren Extinktion gemessen wird.

Normalwerte: 6,2-8,0 g%.

Die Gesamteiweißbestimmungen ergaben ausschließlich Normwerte. Das Elektropherogramm wurde in der Elektrophoresekammer durchgeführt. Normalwerte der einzelnen Fraktionen sind:

Albumin	55-70 %
α_1 -Globuline	2- 5 %
α_2 -Globuline	5-10 %
β -Globuline	10-15 %
γ -Globuline	12-20 %

Ein Patient zeigte eine leichte Verminderung der Albuminwerte bei gleichzeitiger mäßiger Erhöhung der γ -Globuline. S.N. Gesamt-Eiweiß 6,7 %, Albumin 53,2 %, α_1 -Globuline 4,3 %, α_2 -Globuline 9,6 %, β -Globuline 11,7 %, γ -Globuline 21,2 %. Dieser Patient hat eine erhöhte Senkung mit 24/48. Der Verdacht auf eine chronische Entzündung konnte nicht erhärtet werden.

5.8.4. Cholesterin i.S.:

Gemessen nach der Modifikation nach WATSON. Zunächst Enteiweißung mit 2,5 Dimethyl-Benzoesulfonsäure, dann dem Serum Eisessig, Sulfonat, Azetanhydrid und H_2SO_4 zufügen und die Extinktion der entstehenden grünen Farbe bei 550 nm messen, die Normwerte liegen zwischen 120-280 mg%, hier blieben alle gemessenen Werte innerhalb des Normbereichs.

5.8.5. Blutgasanalyse nach ASTRUP

Es wurde eine Blutanalyse nach ASTRUP durchgeführt, es konnten keine pathologischen Werte bei Normen von:

pH = 7,36-7,44, p CO₂ 35-45 mm Hg, Standardbikarbonat
22-26 mval/l Plasma, Basenüberschuß -2 bis +2 mval/l Voll-
blut gemessen werden.

Harnpflichtige Substanzen und Elektrolyse im Serum (i.S.)

5.8.6. Elektrolyte i.S.:

Natrium i.S., Kalium i.S., Calcium i.S.: Bestimmung mittels
Flammenphotometrie (siehe Anhang S. 78 u. 79).

Die Normalwertangaben des Labors:

Na 135,0 - 145,0 mval/l

K 3,5 - 5,2 mval/l

Ca 4,3 - 5,5 mval/l

Alle gemessenen Werte lagen innerhalb der Normbereiche
(s. Tab. 18).

Magnesium i.S.: S. Anhang S. 79

Normalwerte: 1,2-2,2 mval/l

Chlorid i.S.: Messung nach drei möglichen Verfahren:

1. Titration mit Mercurinitrat
2. photometrisch
3. coulometrisch

Normalwerte: 98-108 mval/l.

Die gemessenen Werte für Magnesium i.S. und Chlorid i.S.
waren "normal".

5.8.7. Harnpflichtige Substanzen i.S.:

Harnstoff i.S.: siehe Anhang S. 79, allerdings wird die
BERTHELOT-Reaktion ohne Verdünnung durchgeführt.

Normalwerte: 20-60 mg%

Kreatinin i.S.: Bestimmung nach Enteiweißung mit JAFFE'scher Reaktion.

Normalwerte: 0,7-1,4 mg%.

Anorg. Phosphat i.S.: s. Anhang S. 79.

Normalwerte:

Kinder und Jugendliche 1-15 Jahre 3,6-5,9 mgP/100 ml

Erwachsene 2,6-4,5 mgP/100 ml

Tabelle 12

Elektrolyte i.S.:

<u>Natrium i.S. (135-145 mval/l)</u>	< Normbereich	<	Gesamt
Wilmstumoren	- 23	-	23
Neuroblastome	- 4	-	4
Hypernephrom	- 1	-	1
Rhabdomyosarkom	- 1	-	1
Dysgerminom	- 1	-	1
NNR-Ca	- 1	-	1
	- 31	-	31
 <u>Kalium i.S. (3,5-5,2 mval/l)</u>			
Wilmstumoren	- 23	-	23
Neuroblastome	- 4	-	4
Hypernephrom	- 1	-	1
Rhabdomyosarkom	- 1	-	1
Dysgerminom	- 1	-	1
NNR-Ka	- 1	-	1
	- 31	-	31
 <u>Calcium i.S. (4,3-5,5 mval/l)</u>			
Wilmstumoren	- 23	-	23
Neuroblastome	- 4	-	4
Hypernephrom	- 1	-	1
Rhabdomyosarkom	- 1	-	1
Dysgerminom	- 1	-	1
NNR-Ca	- 1	-	1
	- 31	-	31
 <u>Magnesium i.S. (1,2-2,2 mval/l)</u>			
Wilmstumoren	- 23	-	23
Neuroblastome	- 4	-	4
Hypernephrom	- 1	-	1
Rhabdomyosarkom	- 1	-	1
Dysgerminom	- 1	-	1
NNR-Mg	- 1	-	1
	- 31	-	31
 <u>Chlorid i.S. (98-108 mval/l)</u>			
Wilmstumoren	- 23	-	23
Neuroblastome	- 4	-	4
Hypernephrom	- 1	-	1
Rhabdomyosarkom	- 1	-	1
Dysgerminom	- 1	-	1
NNR-Cl	- 1	-	1
	- 31	-	31

Tab. 13: Serumwerte der harnpflichtigen Substanzen

<u>Harnstoff i.S. (20-60 mg%)</u>	<	Normbereich	<	Gesamt
Wilmstumoren	-	21	2	23
Neuroblastome	-	4	-	4
Hypernephrom	-	1	-	1
Rhabdomyosarkom	-	1	-	1
Dysgerminom	-	1	-	1
NNR-Ca	-	1	-	1
	-	29	2	31
<u>Kreatinin i.S. (0,4-1,7 mg%)</u>				
Wilmstumoren	-	23	-	23
Neuroblastome	-	4	-	4
Hypernephrom	-	1	-	1
Rhabdomyosarkom	-	1	-	1
Dysgerminom	-	1	-	1
NNR-Ca	-	1	-	1
	-	31	-	31
<u>Anorg. Phosphat i.S. (Kinder 1-15 J: 3,6-5,9 mgP/100 ml, Erw.: 2,6-4,5 mgP/100 ml)</u>				
Wilmstumoren	-	23	-	23
Neuroblastome	-	4	-	4
Hypernephrom	-	1	-	1
Rhabdomyosarkom	-	1	-	1
Dysgerminom	-	1	-	1
NNR-Ca	-	1	-	1
	-	31	-	31

Von allen in den Tabellen 12 und 13 aufgeführten Werten fallen 2 erhöhte Harnstoffwerte aus dem Rahmen des Normbereiches. Wir führen diese Ergebnisse auf eine mangelnde Wasserzufuhr wegen der gleichzeitig erhöhten Aldosteronausscheidung zurück.

Die gemessenen Werte geben keinen Anhalt für eine Nierenfunktionsstörung jedweder Genese.

5.8.8. Renin und Aldosteron i. Plasma:

Die Messung der beiden Parameter erfolgte am fünften Untersuchungstag. Der Ruhewert wurde um 7 Uhr abgenommen, nach drei Stunden Umhergehens in der Ebene entnahmen wir den Orthostasewert.

Für die Reninuntersuchung jeweils 10 ml Blut, für jede Aldosteronuntersuchung je 20 ml Blut.

Renin, Ferment mit Molekulargewicht von ca. 40.000, wird in den juxtaglomerulären Zellen der NNR gebildet und katalysiert die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin I. Es kann nicht direkt bestimmt werden. Die Reninaktivität wird errechnet durch die Bestimmung der Menge der aus Angiotensinogen unter Einwirkung gebildeten Angiotensin-I-Menge.

Bei der Messung handelt es sich um eine kompetitive Radio-Bindungsanalyse. Es werden durch Zusatz einer kleinen bekannten Menge, der zu bestimmenden Substanz in radioaktiv markierter Form nach Trennung des gebundenen und freien Indikators durch Messung der Radioaktivität, auf die Konzentration der unbekannten Substanz Rückschlüsse gezogen.

Normalwerte: Ruhewert	1,5-10 ml x h
Orthostasewert	4,0-18 ml x h.

Aldosteron: Mineralocorticoid der Zona glomerulosa der NNR, das radioimmunologisch bestimmt werden kann, bei Erhöhung Verdacht auf Nebennierenrindenadenom oder sekundäre Nieren-

minderdurchblutung infolge Nierenarterienstenose.

Normalwerte: Ruhewert 20-100 pg/ml

Orthostasewert O>R.

Tabelle 14: Renin , Aldosteron im Plasma

<u>Renin im Plasma</u>	<	Normbereich	<	Gesamt
Wilmstumoren	-	23	-	23
Neuroblastome	-	4	-	4
Hypernephrom	-	1	-	1
Rhabdomyosarkom	-	1	-	1
Dysgerminom	-	1	-	1
NNR-Ca	-	1	-	1
	-	31	-	31

Aldosteron im Plasma

Wilmstumoren	-	23	-	23
Neuroblastome	-	4	-	4
Hypernephrom	-	1	-	1
Rhabdomyosarkom	-	1	-	1
Dysgerminom	-	1	-	1
NNR-Ca	-	1	-	1
	-	31	-	31

Wie aus Tabelle 14 ersichtlich, hatte kein Proband einen erhöhten Renin- oder Aldosteronwert im Plasma.

5.8.9. Bilirubin im Serum:

bildet mit diazotierter Sulfanilsäure wasserlöslichen Azofarbstoff. Das bei der Diazotierung entstehende Reaktionsprodukt Diazoniumchlorid ist unbeständig, daher muß die Diazotierung vor jeder Bestimmung durchgeführt werden.

Der aus Diazonium-Chlorid und Bilirubin entstehende Farbstoff ist ein Indikator, bei neutralem pH rötlich, bei alkalischem blau.

Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT)

SGOT: Optischer Test mit Indikatorreaktion. In der Meßreaktion entsteht unter Einwirkung der GOT aus Aspartat und 2-Ketoglutarat Oxalacetat und Glutamat. Oxalacetat wird in der Indikatorreaktion unter Katalyse durch Malatde-

hydrogenase (MDH) durch NADH zu Malat reduziert. Man mißt die Abnahme von NADH, d.h. die Extinktionsabnahme.

Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT)

SGPT: Optischer Test mit Indikatorreaktion. Die GPT katalysiert die Übertragung der Alanin-Aminogruppe auf die Keto-Gruppe des 2-Ketoglutarats, wobei Pyruvat und Glutamat entsteht. Pyruvat wird in der Indikatorreaktion (LHD-Reaktion) umgesetzt und der Extinktionsabfall pro Zeiteinheit gemessen.

alkalische Phosphatase i.S.

Phosphatasen hydrolisieren Phosphorsäureester. Aus p-Nitrophenylphosphat entsteht p-Nitrophenyl, das in alkalischer Lösung gelb ist. Man mißt dessen Extinktionsanstieg pro Zeiteinheit.

Gamma-Glutamyltranspeptidase (Gamma-GT) (S):

einfacher optischer Test, wobei aus dem Substrat Gamma-Glutamyl-p-Nitranilid, p-Nitanilin entsteht, das gelb gefärbt ist. Die Extinktionszunahme pro Zeiteinheit ist der Enzymaktivität in einem weiten Bereich direkt proportional.

Normalwerte:

- | | |
|--------------------------------|----------------------------------|
| 1. Bilirubin i.S. | - 1,4 mg% |
| 2. SGOT | 5-20 U/l |
| 3. SGPT | 5-35 U/l |
| 4. alkalische Phosphatase i.S. | 13-24 Monate: 150-440 U/l (25°C) |
| | 2-14 Jahre: 130-385 U/l (25°C) |
| | Erwachsene: 60-200 U/l (25°C) |
| 5. Gamma-GT (S) | - 28 U/l |

Tabelle 15: Bilirubin, SGOT, SGPT, alkalische Phosphatase (S),
Gamma-GT (S)

<u>Bilirubin i.S. (bis 1,4 mg%)</u>	< Normbereich	<	Gesamt
Wilmstumoren	23	-	23
Neuroblastome	4	-	4
Hypernephrom	1	-	1
Rhabdomyosarkom	1	-	1
Dysgerminom	1	-	1
NNR-Ca	1	-	1
	31	-	31

<u>SGOT (5-20 U/l)</u>			
Wilmstumoren	-	20	3 23
Neuroblastome	-	4	- 4
Hypernephrom	-	1	- 1
Rhabdomyosarkom	-	1	- 1
Dysgerminom	-	1	- 1
NNR-Ca	-	1	- 1
	-	28	3 31

<u>SGPT (5-35 U/l)</u>			
Wilmstumoren	-	23	- 23
Neuroblastome	-	4	- 4
Hypernephrom	-	1	- 1
Rhabdomyosarkom	-	1	- 1
Dysgerminom	-	1	- 1
NNR-Ca	-	1	- 1
	-	31	- 31

alkalische Phosphatase: 12-14 Jahre - 385 U/l (25°C)
Erwachsene - 200 U/l (25°C)

<u>alkalische Phosphatase (-200 U/l)</u>			
Wilmstumoren	23	-	23
Neuroblastome	4	-	4
Hypernephrom	1	-	1
Rhabdomyosarkom	1	-	1
Dysgerminom	1	-	1
NNR-Ca	1	-	1
	31	-	31

<u>Gamma-GT (-28 U/l)</u>			
Wilmstumoren	23	-	23
Neuroblastome	4	-	4
Hypernephrom	1	-	1
Rhabdomyosarkom	1	-	1
Dysgerminom	1	-	1
NNR-Ca	1	-	1
	31	-	31

Wie aus der Tabelle 15 hervorgeht, konnten drei erhöhte SGOT-Werte (D.R. 25 U/l, S.R. 39 U/l, S.N. 27 U/l) gemessen werden. Daß alle Werte der alkalischen Phosphatase i.S. innerhalb des Normbereichs lagen, ist für unsere Patienten von besonderer Bedeutung im Hinblick auf den Ausschluß von Skelettmastasen.

Im Fall S.N. konnte kein Grund für die leicht erhöhte SGOT gefunden werden.

Im Serum der Patienten D.R. und S.R. wurde HB_sAg radioimmunologisch bestimmt und nachgewiesen. Die histologische Untersuchung des biopsierten Materials ergab in beiden Fällen eine chronisch persistierende Hepatitis.

Insgesamt wurde der HB_sAg-Nachweis bei 102 von 162 Überlebenden nach den unterschiedlichsten Tumoren durchgeführt, 15,7 % der Probanden waren HB_sAg positiv. In vier der elf veröffentlichten Biopsieergebnisse wurde eine chronische Hepatitis nachgewiesen. Als Ursache wurden immunologische Besonderheiten der malignen Grunderkrankung und/oder Auswirkungen der Radio-Chemotherapie auf die Funktion des Immunsystems herangezogen (2).

6. Diskussion

Der Wilmstumor, als hochmaligne Geschwulst, hat durch ständig steigende und um 80 % liegende Heilungsraten das Problem der Nachsorge ins Blickfeld geschoben.

Durch ständig verbesserte Therapie (21, 28) werden die Schäden der wachsenden Zahl der Patienten vielfältiger und müssen erfaßt und behandelt werden, zu diesem Zweck wurde diese systematische Studie durchgeführt.

Im Vordergrund standen Untersuchungen auf mögliche Therapieschäden, insbesondere an den Nieren.

Nierenfunktion nach Wilmstumor

Die Therapieschäden der Niere spielen in der Literatur überwiegend als kasuistische Aufzeichnungen letaler Fälle eine Rolle (26, 37, 59). Erst MITUS et al. (34) führten 1965-1969 eine umfassende Studie, wie auch JEREB in Schweden durch (22).

MITUS et al. (34) untersuchten 108 Kinder, JEREB (22) 16. Die Überlebenszeit ihrer Patienten sind der durchschnittlichen Überlebenszeit unserer Patienten vergleichbar. Von den in der Mainzer Universitätskinderklinik behandelten Patienten überlebten von 12 vor 1967 behandelten Probanden 4 (= 33 %). Von 31 nach 1967 behandelten Kindern überleben derzeit 24, davon 19 länger als zwei Jahre, das entspricht 61 %.

Die Ergebnisse unserer Nachuntersuchungen weichen von den in Schweden erzielten ab. Wir konnten keine Abhängigkeit der Nierenfunktion von der applizierten Strahlendosis feststellen. 2/31 unserer Probanden erhielten mehr als 4000 R HD ^{60}Co auf das Tumorbett, 10/31 bekamen 4000 R HD ^{60}Co appliziert, während keinem der JEREB'schen Probanden (22) mehr als 3100 R HD ^{60}Co verabreicht wurden.

Die Streustrahlung auf die Restnieren schätzen wir bei den von uns untersuchten Patienten auf 600-1000 R, in keinem Fall über 1200 R. Eine Herddosis von mehr als 1200 R ist auch, wie aus den von MITUS (34) angestellten Untersuchun-

gen hervorgeht, nicht vertretbar. Hier traten 3 Fälle späterer Nephritiden auf. Überdies zeigt das auch O'MALLEY's kasuistische Beschreibung eines Falles letaler Strahlennephritis 20 Jahre nach Applikation von 1400 R (37).

Während vor einigen Jahren vielfach ACD und VCR eine potenzierende Wirkung im Hinblick auf die Entstehung der Strahlennephritis nachgesagt wurde (3, 5,6,48). Insbesondere SAGERMAN (48) untermauert diese Behauptung mit der kasuistischen Beschreibung einer Strahlennephritis, die letal endete, nach Applikation von 2370 R HD und Gabe von ACD. Wir können diesbezügliche Beobachtungen nicht bestätigen. 25/31 unserer Patienten wurden mit ACD in Kombination mit Radiotherapie behandelt, es besteht in keinem der Fälle Anhalt für eine Nierenfunktionsstörung.

1976 veröffentlicht D'ANGIO (7), daß die strahlenpotenzierende Wirkung des ACD hinsichtlich einer Schädigung der Niere nicht besteht, sondern daß im Gegenteil ACD die Entstehung von Zweittumoren um den Faktor 7 verringert.

Während ARNEIL (1) über 2 Kinder mit Strahlennephritis berichtet, die diese von 1971-1974 überlebten und dies auch anhand der Clearances belegt, berichten andere Verfasser (57) über Niereninsuffizienzzeichen, die unter Hochdrucksymptomatik entstanden. Obwohl unsere Patienten auch in relativ kurzer Zeit (meist 5 Wochen) Strahlendosen von bis zu 5000 R appliziert bekamen, fanden sich keine derartigen Veränderungen.

Zu den durchgeführten experimentellen Studien (9, 13, 15, 45, 47, 52) läßt sich keine zustimmende oder widersprechende Äußerung abgeben, weder die Strahlendosis, noch die Bestrahlungsart oder die Species (meist Ratten) sind unserem Probandengut vergleichbar. Diese Untersuchungen hatten andere Voraussetzungen. Es zeigt sich auch, daß diese vielfältigen Veränderungen und Variationen im Tierversuch nicht simuliert werden können.

Wie auch die von JEREB (22) untersuchten Probanden, wiesen unsere Kinder keine renale Dysfunktion auf, ein Patient, nicht

nephrektomiert, hatte eine seitenungleiche Nierenfunktion, diese ist ohne Krankheitswert.

Die GFR, gemessen durch die ^{51}Cr -EDTA-Clearance, betrug im Mittel bei den Kindern ($n = 30$) 84 % von derjenigen gesunder Probanden mit zwei Nieren, wobei der niedrigste Wert bei 55 ml/min/1,73 qm KO lag, bei JEREB waren es 70-100 % (22). Störungen des Säure-Base-Haushaltes und erhöhte Natrium-Werte i.S., die sie mit jeweils erhöhten Strahlendosen in Verbindung bringt, fanden wir nicht.

Die Kreatininclearance betrug für unsere Probanden 85 % im Mittel des Wertes für Nierengesunde mit zwei Nieren, wobei der unterste Wert bei 62 ml/min/1,73 qm KO lag. Anders MITUS (34) mit 50 % der Probanden mit Clearances im Normalbereich.

Die ^{131}J -Hippuran-Clearance-Werte lagen 25 % unter den Normwerten, die für Nierengesunde mit zwei funktionstüchtigen Nieren gelten, die untersten gemessenen Einzelwerte mit 318 ml/min/1,73 qm KO lagen oberhalb des halben Mittelwertes für zwei gesunde Nieren, der unseres Erachtens die Funktion einer von zwei gesunden Nieren widerspiegelt. Die Einzelwerte (s. Abb. 11) waren bei der Funktionsprüfung in der Regel gegenüber den Normwerten (zwei gesunde Nieren unter physiologischen Bedingungen) zwar erniedrigt, jedoch kommt dieser Tatsache alleine noch keine pathognomonische Bedeutung zu, da dies unseres Erachtens eine teilweise Ausschöpfung der im Normalfall (gesunde Kinder) vorhandenen funktionellen Reserve der Niere darstellt.

Bei keinem Probanden fanden sich Harnstoff i.S., Kreatinin i.S., Elektrolyte i.S. erhöht, oder eine Proteinausscheidung i.U.; die ARNEIL (1) hingegen bei seinen Patienten immer deutlich erhöht maß. Wir fanden weder Anhaltspunkte für eine akute Strahlennephritis, eine chronische Strahlennephritis, gutartigen oder bösartigen Hochdruck oder Proteinurie (Einteilung der Strahlennephritis nach LUXTON (30)) - wobei sämtliche nierenrelevanten Serum- und Urinwerte, der Blutdruck, Aldosteron i.Pl.- und Renin i.Pl.-Werte sowie die Nierenfunktion bestimmt wurden.

Die Ergebnisse der Funktionsuntersuchungen weisen darauf hin, daß die verbliebene Niere im Durchschnitt 70 % der Leistung der Tumorniere übernommen hat.

Die Nierenvergrößerung vollzieht sich, wie die laufend zunehmenden Nierengrößenwerte einheitlich ergaben, zu 63 % innerhalb der ersten 24 Monate (29). Ob sich eine größere Wachstumsgeschwindigkeit der kontralateralen Niere nach Wilmstumoroperation oder bei Kindern mit unilateraler Nierenagenesie ergibt (12), konnten wir nicht ermitteln. Die von MITUS (34) aufgeführten, dreimal so häufig wie normal auftretenden Harnwegsinfekte nach Wilmstumoren konnten wir ebenfalls nicht bei unseren Patienten feststellen; MITUS glaubt aber nicht, wie LUXTON und KUNKLER (32), daß Harnwegsinfektionen eine Strahlennephritis begünstigen.

Als weitere Spätfolgen sind zu diskutieren: Zweittumoren, Cardiomyopathien, Skelettschäden und Weichteilveränderungen. JEREB (22) und vor allem MEADOWS (33) weisen auf das Auftreten von Zweittumoren hin, auch insbesondere im Hinblick darauf, da ACD angeschuldigt wurde (3, 5, 6), eine potenzierende Wirkung auf die Entstehung von Zweittumoren zu haben, dies widerlegt D'ANGIO (7). - Bei unserer Patientin N.C. war fünf Jahre nach Behandlung eines vermeintlich gutartigen Ovarialtumors auf der kontralateralen Seite ein Tumor aufgetreten, der histologisch als Dysgerminom qualifiziert wurde. - Diese Patientin war wie 2/3 der von MEADOWS (33) beschriebenen Fälle nicht bestrahlt und nicht chemotherapiert worden. Es ist unseres Erachtens daher anzunehmen, daß es sich um zwei unabhängige Primärtumoren handelte, die möglicherweise auf eine gemeinsame Ursache zurückzuführen sind.

Bei keinem unserer 25/31 mit ACD therapierten und jetzt stationär nachuntersuchten Patienten fand sich ein Zweittumor, wobei die mittlere Überlebenszeit aller Untersuchten 6 8/12 Jahre betrug, die der mit ACD behandelten Kinder betrug

4 9/12 Jahre. Auch hinsichtlich des VCR fanden wir keinen Anhalt für eine strahlenpotenzierende Wirkung im Gegensatz zu den früheren Vermutungen, so SAGERMAN (48). Hingegen zeigte das insgesamt erst sechsmals bei unseren Probanden angewandte dritte Cytostatikum Adriamycin (AM) eine schwere Spätfolge, nämlich eine Adriamycin-Cardiomyopathie trat bei einem Knaben mit initialem Stadium IV (Lebermetastasen) auf. Er ist jetzt, drei Jahre nach Manifestation der Herzinsuffizienz, wieder relativ belastbar. Der Tumor ist seit 3 9/12 Jahren andauernd nicht mehr nachweisbar.

Die Spätfolgen der Tumorthherapie an Skelett und Weichteilen sind nach der Standardtherapie der Wilmstumoren (Bestrahlung von 4000 R HD ^{60}Co , Operation und ACD) regelmäßig zu finden. Wie PROBERT (43) haben auch wir Stand- und Sitzhöhen aufgelistet und in die PRYOR-Kurven eingetragen, wir konnten auch eine Verzögerung des Wirbelsäulenwachstums bei Kindern, die im Alter von weniger als 6 Jahren bestrahlt wurden, feststellen. 3/28 liegen größenmäßig unterhalb der 3. er Perzentile, 20/29 Probanden liegen unterhalb der einfachen negativen Standardabweichung der Sitzhöhennormalwertkurve für Jungen. 16/20 sind mit über 2500 R HD bestrahlt worden. Die übrigen 4 Kinder, die mit weniger als 2500 R HD ^{60}Co therapiert wurden, waren 3 Patienten nach Wilmstumor, die im Alter von unter 18 Monaten erkrankt waren, eine Patientin nach NNR-Karzinom war 26 Monate alt gewesen.

Fehlentwicklungen der Weichteile sind auch bei unseren Probanden anzutreffen, wie auch zweimal eine noch vermehrte Pigmentierung der Haut (54).

Allein die Weichteilschädigung kann nach ROTHNER (46) Skoliose hervorrufen. Auch die Beobachtungen an unseren Patienten sprechen für diese Behauptung, verstärkend wirkt sich unseres Erachtens allerdings die Adipositas auf die Schwere der Ausprägung aus.

Osteoporosen zeigten sich weniger häufig, sie unterliegen aber bei röntgenologischer Feststellung der subjektiven

Beurteilung (20); eine Behandlung war in keinem Fall erforderlich. Höhen- und Formveränderungen der Wirbelkörper waren besonders vielfältig und zahlreich (20), da die WS direkt oder infolge Streustrahlung bestrahlt wurde. Es kamen Differenzen der seitlichen Wirbelkörperkanten von maximal 5 mm vor. Ob eine medikamentöse Verstärkung des Strahleneffektes, wie vermutet wurde (20), oder eine Weichteilatrophy über die Haltungsskoliose sekundär zu Höhendifferenzen der dann ungleich belasteten und durch Bestrahlung vorgeschädigten Wirbel führen kann, kann nur spekuliert werden.

Weniger zahlreich traten Beckenausgangsdeformitäten, Wachstumsstörungen des proximalen Femur und Rippendeformitäten auf, die Prozentsätze liegen unter den von KATZMAN beobachteten Werten (23); sie dürften wesentlich von der Feldgröße bzw. auch dem Alter der Kinder bei Bestrahlung bestimmt werden.

Die Gesamtzahl der Veränderungen am knöchernen Apparat ist groß, nur drei der radiotherapierten Patienten waren ohne röntgenologische Auffälligkeiten am Skelettsystem, jedoch eine auffällige Wachstumsverzögerung konnte bei 3/28, eine Wirbelsäulenlängenverminderung bei 20/29 und keine Skelettentwicklungsverzögerung nachgewiesen werden.

Von Krankheitswert unter den Spätfolgen sind die beiden stärksten Skoliosen sowie die Herzinsuffizienz eines Knaben.

Die Störungen am Skelett können unseren Erachtens durch frühzeitige physiotherapeutische Maßnahmen reduziert werden, sie fallen kaum ins Gewicht. Zukünftig erwarten wir durch Dosisreduktion in der Bestrahlungsbehandlung von Wilmstumorpatienten ohnehin geringe Weichteil- und Skelettschäden.

Die Nierenfunktion der Gesamtheit aller Patienten kann als ausreichend angesehen werden. Es besteht in keinem Fall eine

Strahlennephritis. Zwar überleben die Patienten im Durchschnitt erst 6 8/12 Jahre, es wurden aber Strahlennephritiden noch 20 Jahre nach Therapie beobachtet. Die bei den hier untersuchten Patienten errechnete Strahlendosis an der kontralateralen Niere (maximal 1200 R) läßt jedoch nach den Berichten aus der Literatur schon auf Grund dieser Strahlentechnik vermuten, daß die normalerweise schädliche Strahlendosis bei keinem der untersuchten Patienten an der verbliebenen Niere erreicht wurde. Die von uns erhobenen Befunde unterstreichen dies.

Zusammenfassung

Von September 1976 bis April 1977 wurden in der Universitätskinderklinik Mainz 23 Patienten nach Wilmstumoren, vier Patienten nach Neuroblastomen, je einer nach Dysgerminom, Nebennierenrindencarcinom, Rhabdomyosarkom und Hypernephrom auf Spätfolgen nach Tumorthherapie (Operation, Bestrahlung, cytostatische Therapie) über fünf Tage stationär nachuntersucht.

Die Überlebenszeit der Patienten variierte zwischen einem Jahr und 22 11/12 Jahren.

Insbesondere wurde nach Maßgabe eines standardisierten Programms die Nierenfunktion durch die Kreatininclearance, ^{51}Cr -EDTA-Clearance und ^{131}J -Hippuran-Clearance gemessen. Ferner wurde ein Konzentrationsversuch durchgeführt, zwei 24-Stunden-Sammelurine und ein 12-Stunden-Sammelurin nachuntersucht. Die Niere und die Blasenfüllung nach 14' wurde ebenfalls dargestellt.

Die Schäden am Skelettsystem wurden erfaßt: Skelettalter, Weichteilatrophien, Rippendeformitäten, Skoliosen, Sitzhöhen, Körperlängen wurden gemessen bzw. begutachtet.

Eine allgemeine körperliche Untersuchung, endokrinologische Blut- und Urinuntersuchungen wurden durchgeführt, Leber- und Nierenrelevante Serumwerte und Urinwerte wurden gemessen, wie auch Blutbild, ASTRUP und BSG.

Der Mittelwert der Kreatininclearance betrug 85 % des Wertes für Nierengesunde, die ^{51}Cr -EDTA-Clearance 84 % des gemessenen Mittelwertes für Probanden mit zwei gesunden physiologisch belasteten Einzelnieren. Der Meßwert der renalen Durchblutung, die ^{131}J -Hippuran-Clearance lag 25 % unter dem Normbereich für Probanden mit zwei gesunden Einzelnieren.

Alle Funktionsuntersuchungen bewiesen, daß im Durchschnitt 70 % der Leistung der Tumorniere übernommen wurde.

Zweitumoren traten in unserem Patientengut nicht auf.

Als Spätfolgen von Krankheitswert sind eine Cardiomyopathie, Weichteilschädigungen, Sitzhöhenverminderungen in 20/29 Fällen, Skoliosen unterschiedlichster Ausprägung, Wirbelkörperkantendifferenzen, Beckenausgangsdeformitäten, Wachstumsstörungen des proximalen Femur und Rippendeformitäten zu erwähnen.

ANHANG

Methoden zur Bestimmung der Osmolarität, des spezifischen Gewichts der Elektrolyte, der harnpflichtigen Substanzen, des Proteins und der Glukose, jeweils im Urin.

Die Osmolarität ist die Summe der molaren Konzentration aller in einer Lösung gelösten Teilchen. Durch diese Teilchen wird der Gefrierpunkt der wäßrigen Lösung gegenüber dem des reinen Wassers herabgesetzt, daraus folgt die Gefrierpunktsenkung ist proportional der Zahl der gelösten Teilchen. Aus der Messung des Gefrierpunktes wird die Konzentration berechnet, Osmometer sind schon in Osmolaritätseinheiten geeicht. Zusätzlich bestimmten wir das spezifische Gewicht des Harns, das das Gewicht der Volumeneinheit eines Stoffes im Vergleich zu Wasser bestimmter Temperatur ist. Es ist abhängig vom Gewicht der gelösten Moleküle (Konzentration). Das Urometer sinkt bis zu der Marke, die das jeweilige spezifische Gewicht anzeigt und für 15° C geeicht ist. Bei Messung unter anderen Temperaturen muß eine Korrektur von $\pm 0,001$ pro $\pm 3^{\circ}$ C vorgenommen werden. Für Eiweiß und Glukose pro g% Eiweiß eine Korrektur von 0,003 und pro g% Glukose von 0,004, die jeweils abgezogen werden (14). Die pH Messung erfolgte mit dem üblichen pH-Papier, wobei pH's von 4,8-7,5 abgelesen wurden, was der Norm entspricht, da keine Diät eingehalten wurde.

Natrium i.U., Kalium i.U.

werden wie auch im Serum mittels Flammenphotometer bestimmt, wobei sie in der Flamme zerstäubt in Atome zerfallen. Durch die Hitze werden Energiequanten aufgenommen. sie gehen, weil jetzt instabil, wieder in ihren Ausgangsort zurück und senden die Energie als Licht bestimmter Wellenlänge zurück. Es entsteht ein für jedes Element charakteristisches Spektrum. Die Lichtintensität, die pro Atom von der charakteristischen Wellenlänge erzeugt wird, ist direkt proportional der Zahl der

energieaussendenden Atome und damit gleich der Konzentration der Metalle in der Lösung.

Calcium i.U.: Messung mit dem Flammenphotometer ist möglich, es müssen aber mehrere Verdünnungen analysiert werden, die Methode der Wahl wäre die Atomabsorptionsspektralphotometrie.

Magnesium i.U.: Messung durch Flammenphotometrie oder Atomabsorptions-Spektrophotometrie, wobei nicht die Emission, sondern die Absorptionsfähigkeit der in der Flamme freigegebenen Mg-Atome ausgenutzt wird.

Chlorid i.U.:

kann durch Titration mit Mercurinitrat mit Diphenylcarbazon als Indikator durch potenziometrische Verfahren und coulometrische Messung bestimmt werden.

anorg. Phosphat i.U.: Trichloressigsäurefiltrat des Harns wird mit Molybdat-Reagenz behandelt, es bildet Ammonium-Phosphomolybdat, die in Gegenwart von Ascorbinsäure entstehende blaue Farbe ist Heteromolybdänblau.

Kreatinin i.U.: wird mit Hilfe der JAFFE'schen Reaktion wie im Serum bestimmt. Es reagiert mit Pikrinsäure nach Alkalisierung und bildet einen rötlichen Farbstoff, dessen Extinktion dann gemessen wird und der Kreatininkonzentration proportional ist.

Harnstoff i.U.: Bestimmung wie im Serum mit Hilfe der BERTHELOT-Reaktion, Verdünnung Harnstoff zu Wasser 1:99. Nach der BERTHELOT-Reaktion wird Harnstoff durch Urease in Ammoniak und CO_2 gespalten. Ammoniak gibt mit Phenol und Hypochlorid in Anwesenheit von Natriumnitroprussid als Katalysator blauen Farbstoff, dessen Intensität der Ammoniak- gleich Harnstoffkonzentration proportional ist und dessen Extinktion dann gemessen wird.

Protein i.U.: BIURET-Methode, da Stoffe mit zwei Peptidbindungen mit Cu-II-Salzen in stark alkalischer Lösung violette Farbkomplexe ergeben. Ihre Farbintensität wird über die Extinktionsmessung in die Proteinkonzentration des Urins umgerechnet.

Glukose i.U.: Bestimmung im Harn durch Polarimetrie.

Literaturverzeichnis

1. Arneil, G.C., I.G. Emmanuel, G.E. Flatman, F. Harris, D.G. Young, R.B. Zachary: Nephritis in two children after irradiation and chemotherapy for nephroblastoma. Lancet i (1974), 960.
2. Baumann, W., P. Gutjahr, W. Arnold, K.H. Meyer zum Büschenfelde: Spätfolgen nach Tumorthherapie im Kindesalter, HB_SAg-Persistenz und Lebererkrankungen. Mschr. Kinderheilk. 125 (1977), 574.
3. Berry, R.J.: Modification of radiation effects. Radiol. Clins N.Am. 3 (1965), 249.
4. Cassady, R., M. Tefft, R.M. Filler, N. Jaffe, D. Paed, S. Hellman: Considerations in the radiation therapy of Wilms' tumor. Cancer 32.1 (1973), 598.
5. D'Angio, G.J., S. Farber, C. Maddock: Potentiation of x-ray-effects by Actinomycin D. Radiology 73 (1959), 175.
6. D'Angio, G.J.: Clinical and biological studies of Actinomycin D and roentgen irradiation. Am. J. Roentgenol. 87.1 (1962), 106.
7. D'Angio, G.J., A. Meadows, V. Miké, C. Harris, A. Evans, N. Jaffe, W. Newton, O. Schweisguth, W. Surow, P. Morris Jones: Decreased risk of radiation-associated second malignant neo-plasms in Actinomycin D treated patients. Cancer 37 (1976), 1177.
8. Dawson, W.B.: Growth impairment following irradiation in childhood. Clin. Radiol. (Lond.) 19 (1968), 241.
9. De Gowin, R.L., L.J. Lewis, J.C. Hoak, A.L. Mueller, D.P. Gibson: Radiosensitivity of human endothelial cells in culture. J. Lab. clin. Med. 84 (1974), 42.

10. Du Bois, E.F.: Formel für die Körperoberfläche. In: Pschyrembel, W., Klinisches Wörterbuch, 251. Aufl. S. 266. Berlin-New York: Walter de Gruyter 1972.
11. Eisen, M., K. Busse, H.U. Pixberg, P. Pfannenstiel: Kompensatorische Funktionssteigerung nach einseitiger Nephrektomie. *Helv. chir. Acta* 40 (1973), 497.
12. Ekloef, O., H. Ringertz: Kidney seize and growth in unilateral renal agenesis and in the remaining kidney following nephrectomy for Wilms'Tumor. *Acta Radiol. (Diag.) (Stockh.)* 17 (1976), 601.
13. Engerman, R.L., D. Pfaffenbach, M.D. Davis: Cell turn-over of capillaries. *Lab. Invest.* 17 (1967), 738.
14. Enghardt, A.: Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik, S. 231/232. Stuttgart: UTB Schattauer Verlag 1974.
15. Gang, N.F., M.E. Sarophim, A. Madrazo, J. Churg: Radiation nephritis. *Am. J. Path.* 72 (1973), 141.
16. Garas, Z., B. Kany'ar, E. Komor: ⁵¹Cr-EDTA und endogene Kreatininclearanceuntersuchungen. *Z. gesamte Inn.Med.* 29 (1974), 248.
17. Greulich, W.W., S. I. Pyle: Radiographic atlas of Skeletal development of the hand and wrist. 2nd edit. reprint 1970, Stanford Univ. Press, Stanford, Calif.
18. Großmann, P.: Pädiatrische Nephrologie. S. 84/85. Leipzig: Georg Thieme Verlag 1970.
19. Gutjahr, P., I. Greinacher, J. Kutzner, R. Hohenfellner: Röntgenologische Skelettveränderungen nach kombinierter Wilmstumor-Behandlung, *Z. Kinderchir.* 16 (1975), 61.

20. Gutjahr, P., I. Greinacher, J. Kutzner: Spätfolgen der Tumorthherapie. Dtsch. med. Wschr. 101 (1976), 988.
21. Gutjahr, P.: Therapie maligner Tumoren im Kindesalter. Ther. d. Gegw. 116 (1977), 18.
22. Jereb, B., A. Aperia, U. Berg, O. Broberger, I. Baryd: Renal function in long-term survivors after treatment for Nephroblastoma. Acta paed. Scand. 62 (1973), 577.
23. Katzman, H., T. Waugh, W. Berdon: Skeletal changes following irradiation of childhood tumors. J. Bone Joint Surg. 51 A (1969), 825.
24. Keane, W.F., J.T. Crosson, N.A. Staley, R. Anderson, F. Shapiro: Radition-induced renal disease. Am.J.Med. 60 (1976), 127.
25. Kunkel, R., E. Oberhausen, W. Kirsch: Vergleich des ⁵¹Cr-EDTA und des ⁸²Br-Verteilungsvolumens, S. 149-157. In: Gauwerky, F. (Hrsg.): Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und Nuklearmed., Beiheft, Stuttgart: Thieme-Verlag 1968.
26. Kunkler, R.B., R.F. Farr, R.W. Luxton: The limit of renal tolerance to x-rays. Br.J. Radiol. 25 (1952), 190.
27. Ladd, W.E.: Embryoma of the kidney (Wilms'Tumor). Ann. Surg. 108 (1938), 885.
28. Lemerle, J., M.F. Tournade, D. Sarrazin, J. Valayer: Tumours of the Kidney, S. 252-267. In: H.J.G. Bloom, J. Lemerle, M.K. Neidhardt, P.A. Voûte (Hrsg.): Cancer in Children. Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag 1975.
29. Luttenegger, Th. J., Ch. A. Gooding, L.G. Fickensher: Compensatory renal hypertrophy after treatment for Wilms' tumor. Amer.J.Roentgenol. 125 (1975), 348.

30. Luxton, R.W.: Radiation nephritis. Q.Fl. Med. 22 (1953), 215.
31. Luxton, R.W.: Radiation nephritis. Lancet ii (1961), 1221.
32. Luxton, R.W., P.B. Kunkler: Radiation nephritis. Acta Radiol. (Ther.) Stockholm 2 (1964), 169.
33. Meadows, A.T., G.J. D'Angio, C.C. Harris, R.W. Miller, V. Miké; Oncogenesis and other late effects of cancer treatment in children. Radiology 114 (1975), 175.
34. Mitus, A., M. Trefft, F.X. Fellers: Long term follow up of renal functions of 108 children who underwent nephrectomy for malignant disease. Pediatrics 44 (1969), 912.
35. Neuhauser, E.B.D., M.H. Wittenberg, C.Z. Berman, J. Cohen: Irradiation effects of roentgen therapy on the growing spine. Radiology 59 (1952), 637.
36. Noetzel, H., M. Weber: Querschnittslähmung als Folge einer Strahlenspättschädigung des Rückenmarks. Med. Welt 25 (1974), 189.
37. O'Malley, B., G.J. D'Angio, G.F. Vawter: Late effects of roentgen therapy given in infancy. Am. J. Roentgenol. 89.2 (1963), 1067.
38. Pabst, H.W., G. Hör: Klinisch diagnostische Verfahren der Nephrologie. Mschr. Kinderheilk. 118 (1970), 194.
39. Parker, R.G., H.C. Berry, G.C. Arneil, G.E. Flatman, R. Harris, D.G. Young, R.B. Zachary: Late effects of therapeutic irradiation on the skeleton and bone marrow. Cancer 37 (1976), 1162.
40. Peters, P.E., H.U. Pixberg, P. Pfannenstiel, W. Henne,

H. Weissleder: Messung der Nierendurchblutung mit Radionukliden. Münch. med. Wschr. I (1974), 53.

41. Pfannenstiel, P.: Vergleich konventioneller und nuklearmedizinischer Untersuchungsverfahren auf dem Gebiet der Nephro-Urologie. S. 16-22, Forschungsbericht K75-05, Kernforschung, Wiesbaden 1975.
42. Probert, J.C., B. R. Parker, H.S. Kaplan: Growth retardation in children after megavoltage irradiation of the spine. Cancer 32.1 (1973), 634.
43. Probert, J.C., B.R. Parker: The effects of radiation therapy on bone growth. Radiology 114 (1975), 155.
44. Pryor, H.B.: Charts of normal body measurements and revised width height tables in graphic form. J. Pediatr. 68 (1966), 617.
45. Rosen, S., M.A. Swerdlow: Radiation nephritis. Am.J. Clin. Path. 41 (1964), 487.
46. Rothner, A.D. H. Keim, A.M. Chutorian: Occult neuromuscular disease in 100 consecutive patients with scoliosis. J. Pediatr. 86 (1975), 748.
47. Rubenstone, A.I., L.B. Fitch: Radiation nephritis. Am.J. Med. 33 (1962), 545.
48. Sagerman, R.H.: Radiation nephritis. J. Urol. 91 (1964), 332.
49. Schroeder, J.: Vereinfachte Clearance-Technik mit Radioisotopen. Roentgenpr. 23 (1970), 149.
50. Simon, C.: Klinische Pädiatrie, 2. Auflage, S. 646/647, Stuttgart-New York: Schattauer-Verlag 1976.

51. Sutow, W.W., W.G. Thurmann, H. Windmiller: Vincristine (Leucocristine) sulfate in the treatment of children with metastatic Wilms'tumor. *Pediatrics* 32 (1963), 880.
52. Tannock, I.F., S. Hayashi: The proliferation of capillary endothelial cells. *Cancer Res.* 32 (1972), 77.
53. Todorov, J.: Klinische Laboratoriumsuntersuchungen im Kindesalter, S. 1052, Berlin: VEB Volk und Gesundheit 1970.
54. Vaeth, J.M., S.H. Levitt, M.D. Jones, C. Holtfreter: Effects of radiation therapy in survivors of Wilms'tumor. *Radiol.* 79 (1962), 560.
55. Van Wieringen, J.C.: Größen- und Gewichtsentwicklung bei Jungen bzw. Mädchen. In: Harnack, G.-A. von (Hrsg.): *Kinderheilkunde*, 3. Auflage, S. 4/5, Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag 1974.
56. Williams, D.I.: *Paediatric Urology*, S. 406, London 1968.
57. Wilson, C., J.M. Ledingham, M. Cohen: Hypertension following X-irradiation of the kidneys, *Lancet* i (1958), 9.
58. Wolman, I.J.: *Laboratory applications in clinical pediatrics*, S. 343, New York-Toronto-London: Mc Graw Hill 1959.
59. Zuelzer, W.W., H.D. Palmer, W.A. Newton: Unusual glomerulonephritis in young children, probably radiation nephritis: *Am. J. Path.* 26 (1950), 1019.

Lebenslauf

Am 14. Oktober 1953 wurde ich, Helga Metzler, als älteste Tochter des Dr. jur. Robert Metzler und seiner Ehefrau Gerta, geb. Ludwig, in Ebersgöns, Kreis Wetzlar geboren.

Von Ostern bis Dezember 1960 besuchte ich die Volksschule in Friedberg/Hessen und ab Weihnachten 1960 bis Ostern 1964 die Diesterwegschule in Wiesbaden.

Im April 1964 wechselte ich zum neusprachlich-mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig des Diltheygymnasiums in Wiesbaden-später Gymnasium am Mosbacher Berg- über.

An dieser Schule bestand ich am 16. Juni 1972 die Reifeprüfung.

Seit Oktober des gleichen Jahres studiere ich an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz Medizin. Am 21.3. 1975 bestand ich die ärztliche Vorprüfung, am 30. März 1976 den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung, am 31. 8. 1978 den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung. Seit dem 16.10.1978 bin ich im Praktischen Jahr am Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in Trier tätig.

Ich danke Herrn Professor Dr. med. E. Straub für die Überlassung des Themas und der Untersuchungsprogramme, Frau Dr. med. I. Greinacher, Akad. Direktorin, und Herrn Professor Dr. med. J. Tröger für die röntgenologischen Untersuchungen, sowie Herrn Professor Dr. med. P. Gutjahr für die Unterstützung bei den Untersuchungen und die zahlreichen Anregungen zur Abfassung der Arbeit.

Druck + Erstellung

Kh. Reinartz

Fotokopier- u. Vervielfältigungszentrum

Münsterstraße 19/21

6500 M a i n z / Rh.

Telefon: 06131/22400

